



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ**

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΣΕ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ**

**ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΞ ΕΠΑΦΗΣ**

**Νικόλαος Μπονίτσης**

**Ιατρός**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Ιωάννινα 2010**









**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΚΩΝ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΝΟΣΩΝ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΥΓΙΕΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ**

**ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΣΕ ΑΛΛΕΡΓΙΟΓΟΝΑ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ**

**ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΞ ΕΠΑΦΗΣ**

**Νικόλαος Μπονίτσης**

**Ιατρός**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**Ιωάννινα 2010**



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων  
δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2  
(νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).





**Ημερομηνία αίτησης του κ. Μπονίτση Νικολάου:** 4-5-2006

**Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:** 589<sup>α</sup>/3-10-2006

**Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

Επιβλέπων

Μπασιούκας Κωνσταντίνος Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μπασούκας Ιωάννης Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ιωαννίδης Ιωάννης Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

**Ημερομηνία ορισμού θέματος:** 6-10-2006

*«Αξιολόγηση της ευαισθητοποίησης του παιδιατρικού πληθυσμού σε αλλεργιογόνα που προκαλούν αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής»*

**ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ :** 687<sup>α</sup>/8-6-2010

<b>Ιωαννίδης Ιωάννης</b>	Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Σιαμοπούλου- Μαυρίδου Αντιγόνη</b>	Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Μπασιούκας Κωνσταντίνος</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Μπασούκας Ιωάννης</b>	Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Ντζάνη Ευαγγελία</b>	Επίκουρη Καθηγήτρια Υγιεινής με ιδιαίτερη έμφαση στην Επιδημιολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Τζούφη Μερόπη</b>	Επίκουρη Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
<b>Γαϊτάνης Γεώργιος</b>	Λέκτορας Δερματολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 21-6-2010

**ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ**

**Ιωάννης Γουδέβενος**

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας

**Η Γραμματέας της Σχολής**

**ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΣΒΕΝΤΖΟΥΡΗ -ΖΩΗ**





## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον επιβλέποντα διδάσκαλό μου Αναπληρωτή Καθηγητή Κωνσταντίνο Μπασιούκα για την παρότρυνσή του να ασχοληθώ με την έρευνα, καθώς και για τη συνεχή βοήθειά του για την ολοκλήρωση αυτής της διατριβής. Η συνεργασία μαζί του, μου έδειξε το δρόμο να συνεχίσω με χαρά και ενδιαφέρον την έρευνα σε αυτό το χώρο της ιατρικής. Το εγχείρημα όμως αυτό, δε θα ήταν δυνατό, χωρίς τη μεθοδολογική και ουσιαστική καθοδήγηση του Καθηγητή Ιωάννη Ιωαννίδη και της Λέκτορα Αθηνάς Τατσιώνη.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ιωάννη Μπασούκα για την πολύτιμη συνεργασία σε αυτήν τη μελέτη.

Τέλος, θα ήθελα να αφιερώσω το παρόν πόνημα στην οικογένειά μου για την ουσιαστική υποστήριξή της, τόσο κατά τη διάρκεια των προπτυχιακών όσο και μεταπτυχιακών σπουδών μου.



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι.....	5
Εισαγωγή.....	5
1.1 Ταξινόμηση δερματίτιδας.....	6
1.2 Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής.....	7
1.3 Αιτιοπαθογένεια της ΑΔΕ.....	9
1.4 Φάσεις της ΑΔΕ.....	10
1.4.1 Φάση ευαισθητοποίησης της ΑΔΕ.....	10
1.4.2 Φάση έκλυσης της ΑΔΕ.....	11
1.5 Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	13
1.5.1 Ατομικοί παράγοντες.....	13
1.5.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες.....	19
1.5.3 Χημικοί παράγοντες.....	20
1.6 Πρόγνωση της ΑΔΕ.....	20
1.7 Κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔΕ.....	22
1.8 Η ΑΔΕ στον παιδικό πληθυσμό.....	25
1.9 Τοπογραφική προσέγγιση της ΑΔΕ.....	28
1.10 Διάγνωση της ΑΔΕ – Δερματικές δοκιμασίες (Patch Tests).....	33
1.10.1 Patch Tests στα παιδιά.....	42
1.11 Photo patch tests.....	44
1.12 Άλλες δερματικές δοκιμασίες.....	45
1.13 Αντιμετώπιση της ΑΔΕ.....	47
1.14 Σκοπός της διατριβής.....	49
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ.....	50
Ειδικό μέρος.....	50
2.1 Μεθοδολογία και υλικό.....	50
2.1.1 Εξαγωγή δεδομένων.....	54
2.1.2 Ανάλυση.....	54
2.1.3 Επιλεκτική αναφορά (Selective reporting).....	56
2.1.4 Αναλύσεις ευαισθησίας.....	57
2.1.5 Software.....	58
2.2 Αποτελέσματα.....	59
2.2.1 Κατάλληλες μελέτες.....	59
2.2.2 Χαρακτηριστικά της μελέτης.....	61
2.2.3 Αλλεργιογόνα.....	64
2.2.4 Αναλογία θετικών αντιδράσεων σε κάθε αλλεργιογόνο: μετα-ανάλυση... ..	73
2.2.5 Σειρές αλλεργιογόνων.....	74
2.2.6 Επιλεκτική αναφορά.....	75
2.2.7 Αναλύσεις ευαισθησίας.....	78
2.3 Συζήτηση.....	86
2.3.1 Περιορισμοί.....	89
2.3.2 Συμπεράσματα.....	91
Περίληψη.....	93
Abstract.....	95
Βιβλιογραφία.....	96

## ΠΙΝΑΚΕΣ

<b>Πίνακας I:</b> Ευρωπαϊκή σειρά αλλεργιογόνων.....	35
<b>Πίνακας II:</b> Αλλεργιογόνα των TRUE tests.....	36
<b>Πίνακας III:</b> Εύρος συγκεντρώσεων των εξεταζομένων αλλεργιογόνων.....	52
<b>Πίνακας 1.</b> Χαρακτηριστικά των μελετών.....	62
<b>Συμπληρωματικός πίνακας 1.</b> Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε μία μελέτη και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων.....	66
<b>Πίνακας 2.</b> Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων, με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης.....	69
<b>Συμπληρωματικός πίνακας 2.</b> Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης, μετά την εξαίρεση μελετών με πιθανή επιλεκτική αναφορά. ....	76
<b>Συμπληρωματικός πίνακας 3.</b> Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης, μετά την εξαίρεση μελετών που δημοσιεύθηκαν πριν το 1995.....	79
<b>Συμπληρωματικός πίνακας 4.</b> Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης, μετά την εξαίρεση μελετών που δημοσιεύθηκαν μετά το 1995.....	83
<b>Συμπληρωματικός πίνακας 5.</b> Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δέκα μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων, με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης, συμπεριλαμβάνοντας πληθυσμό ηλικίας μέχρι 10 ετών.....	85

## ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ

<b>Γράφημα 1:</b> Γράφημα παρουσίασης της διαδικασίας επιλογής των κατάλληλων μελετών.....	60
<b>Γράφημα 2:</b> Γράφημα συγκριτικής παρουσίασης των θετικών ποσοστών των αλλεργιογόνων που εξετάστηκαν σε τουλάχιστον 2 μελέτες πριν και μετά το 1995 (Wilcoxon paired test).....	78

## ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

<b>ΑΔΕ:</b>	Αλλεργική Δερματίτιδα εξ Επαφής
<b>ACD:</b>	Allergic Contact Dermatitis
<b>ΕΔΕ:</b>	Ερεθιστική ή Τοξική Δερματίτιδα εξ Επαφής
<b>ICD:</b>	Irritant Contact Dermatitis
<b>ΦΑΔΕ:</b>	Φωτοαλλεργική Δερματίτιδα εξ Επαφής
<b>PACD:</b>	Photoallergic Contact Dermatitis
<b>ΦΕΔΕ:</b>	Φωτοερεθιστική Δερματίτιδα εξ Επαφής
<b>PTCD:</b>	Phototoxic Contact Dermatitis
<b>MB:</b>	Μοριακό βάρος
<b>IL-2:</b>	Interleukin -2 (Ιντερλευκίνη-2)
<b>IFN:</b>	Interferon (Ιντερφερόνη)
<b>NK:</b>	Natural Killer (κύτταρα-φυσικοί φονείς)
<b>TNF:</b>	Tumor Necrosis Factor (παράγοντας νέκρωσης όγκων)
<b>ΔΕ:</b>	Διάστημα Εμπιστοσύνης
<b>ΕΤΕ:</b>	Ενδοτεταρτημοριακό Εύρος
<b>ΛΑ:</b>	Λόγος Αναλογιών
<b>ΜΟ:</b>	Μέσος Όρος
<b>ΣΚ:</b>	Σχετικός Κίνδυνος (hazard ratio)
<b>ΤΑ:</b>	Τυπική Απόκλιση
<b>Da:</b>	Dalton (Ντάλτον-μονάδα μέτρησης μαζών)
<b>APCs:</b>	Antigen Presenting Cells (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα)
<b>Th:</b>	T helper ( T-βοηθητικά κύτταρα)
<b>LCs:</b>	Langerhans' Cells (Κύτταρα του Langerhans)
<b>CLA:</b>	Cutaneous Lymphocyte Associated Antigens (δερματικά λεμφοκυτταρικά αντιγόνα)
<b>DNCB:</b>	Dinitrochlorobenzene (Δινιτροχλωροβενζόλιο)
<b>PPD:</b>	Paraphenylenediamine (Παραφαινυλενοδιαμίνη)
<b>HLA:</b>	Human Leukocyte Antigens (αντιγόνα ανθρωπίνων λευκοκυττάρων)



## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι**

### **Εισαγωγή**

Ως δερματίτιδα ορίζουμε τη φλεγμονή του δέρματος, ως συνέπεια δράσης διαφόρων παραγόντων, μεταξύ των οποίων λοιμογόνοι (π.χ. μικρόβια) αλλά και μη λοιμογόνοι (π.χ. αλλεργιογόνες ή μη ουσίες). Ως γενική κλινική διάγνωση η δερματίτιδα συμπεριλαμβάνει ποικίλες κλινικές οντότητες.

Με βάση την αδρή αιτιολογία και τους μηχανισμούς πρόκλησης των δερματίτιδων, θα μπορούσε να γίνει ένας διαχωρισμός αυτών σε εξωγενείς και ενδογενείς (1-5). Όμως και η ταξινόμηση αυτή δεν καλύπτει πλήρως το ευρύ φάσμα των δερματίτιδων, εφόσον μια εξωγενής δερματίτιδα μπορεί να ενεργοποιηθεί από μια συστηματική, ενδογενή αντίδραση, ενώ μια ενδογενούς αιτιολογίας δερματίτιδα μπορεί να επιδεινωθεί από εξωγενείς παράγοντες (6,7).

Οι δερματίτιδες μπορούν να εκδηλώνονται με οξεία, υποξεία ή χρόνια μορφή και μπορούν να αποτελέσουν επείγουσες ή σοβαρές καταστάσεις, που χωρίς ανάλογη και άμεση αντιμετώπιση, μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρές επιπλοκές.

Ένα, ίσως από τα πιο ενδιαφέροντα κομμάτια των δερματίτιδων, αποτελεί η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής (ΑΔΕ), η οποία, ενώ στους ενήλικες μελετάται ευρέως και συνεχώς, στα παιδιά δεν υπάρχει το ίδιο ερευνητικό ενδιαφέρον.

Έτσι, ενώ για τους ενήλικες υπάρχουν λίγο πολύ παρόμοιες στάνταρτ σειρές αλλεργιογόνων για χρήση ρουτίνας σε διάφορες χώρες του κόσμου, για τα παιδιά δεν έχουν γίνει παρόμοιες λεπτομερείς έρευνες και συζητήσεις συμφωνιών (consensus) για το ποια είναι τα σπουδαιότερα (συχνότερα) αλλεργιογόνα στον κόσμο, αλλά και κατά περιοχές ανά τον κόσμο.

## 1.1 Ταξινόμηση δερματίτιδας

### A. ΕΞΩΓΕΝΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ

(ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ ΕΞ ΕΠΑΦΗΣ / CONTACT DERMATITIS)

1. Ερεθιστική ή τοξική δερματίτιδα εξ επαφής – ΕΔΕ (Irritant contact dermatitis-ICD)
2. Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής – ΑΔΕ (Allergic contact dermatitis- ACD)
3. Φωτοερεθιστική ή φωτοτοξική δερματίτιδα εξ επαφής-ΦΕΔΕ (Phototoxic contact dermatitis-PTCD)
4. Φωτοαλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής-ΦΑΔΕ (Photoallergic contact dermatitis-PACD)
5. Άμεσου τύπου αντιδράσεις εξ επαφής (Immediate-type contact reactions)
  - Σύνδρομο κνίδωσης εξ επαφής (ανοσολογική και μη) (contact urticaria syndrome)
  - Δερματίτιδα εξ επαφής πρωτεϊνών (Protein contact dermatitis)
6. Λοιμώδης δερματίτιδα εξ επαφής (Infective contact dermatitis)

### B. ΕΝΔΟΓΕΝΗΣ ΔΕΡΜΑΤΙΤΙΔΑ (ENDOGENOUS DERMATITIS)

1. Ατοπική δερματίτιδα (Atopic dermatitis)
2. Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα (Seborrhoeic dermatitis)
3. Νομισματοειδής ή δισκοειδής δερματίτιδα (Nummular or discoid dermatitis)
4. Δυσιδρωσική δερματίτιδα ή φυσαλιδώδες έκζεμα παλαμών-πελμάτων (ΦΕΠΠ)  
(Dyshydrosis, pompholyx)
5. Επιδερμιδίτιδα ή λευκή πιτυρίαση (Pityriasis alba)
6. Εντοπισμένη νευροδερματίτιδα (Lichen simplex chronicus)

### Γ. ΑΚΑΤΑΤΑΚΤΟΙ ΤΥΠΟΙ

Π.χ. δερματίτιδα σαν άλως γύρω από επηρμένες βλάβες, δερματίτιδα από στάση κ.ά.

## 1.2 Αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής

Ο όρος «αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής» (ΑΔΕ) χρησιμοποιείται για την περιγραφή της φλεγμονής του δέρματος, η οποία προκαλείται από την επαφή με εξωγενή αίτια με αλλεργικό μηχανισμό (αντίδραση τύπου IV) (8). Η ΑΔΕ αντιστοιχεί στο 4-7% όλων των δερματολογικών διαγνώσεων (9,10).

Τις αλλεργικές ή ανοσολογικές αντιδράσεις τις διακρίνουμε σε τέσσερις τύπους κατά Gell και Coombs (11):

Τύπος I: (IgE εξαρτώμενος, π.χ. κνίδωση)

Τύπος II: (κυτταροτοξικός, π.χ. αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία)

Τύπος III: (από ανοσοσυμπλέγματα, π.χ. αγγείτιδες)

Τύπος IV: (επιβραδυνόμενος, π.χ. αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής)

Η ταξινόμηση αυτή, αν και εξηγεί τους παθογενετικούς μηχανισμούς των αλλεργικών και ανοσολογικών αντιδράσεων, δεν αποκλείει την εμπλοκή περισσοτέρων του ενός τύπων σε μια νοσολογική οντότητα. Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της κνίδωσης, η οποία είναι δυνατό να πυροδοτείται με μηχανισμό τύπου I ή τύπου III, ή ακόμη και με άλλους μη αλλεργικούς μηχανισμούς.

Η ΑΔΕ αντιπροσωπεύει μια από τις πιο συχνές επαγγελματικές νόσους στις βιομηχανικές χώρες, οδηγώντας τόσο σε σημαντική έκπτωση της ποιότητας της ζωής, όσο και σε μεγάλες οικονομικές απώλειες.

Η ίδια είναι υπαίτια για το 46-60% του συνολικού ποσοστού απώλειας ημερών εργασίας ανά έτος (12,13) και αποτελεί μια από τις πιο συχνές, επιβαρυντικές και δαπανηρές δερματοπάθειες. Αυτό γίνεται αντιληπτό, αν κανείς συλλογιστεί ότι από όλες τις επαγγελματικά συσχετιζόμενες δερματοπάθειες στις ΗΠΑ το 7% αντιστοιχεί στην ΑΔΕ με ένα ετήσιο κόστος 250 εκατομμύρια δολάρια λόγω χαμμένης παραγωγικότητας, ιατρικής περίθαλψης και αναπηρικών αποζημιώσεων. Τα

δεδομένα αυτά αφορούν τα δηλωμένα στοιχεία, ενώ οι πραγματικές επιπτώσεις της ΑΔΕ μπορεί να είναι 10 με 50 φορές περισσότερες, αγγίζοντας το κόστος του 1,25 δισεκατομμυρίου δολαρίων (14).

Ένα ιδιαίτερα ευαίσθητο κομμάτι του πληθυσμού, που πλήττεται από την ΑΔΕ, αποτελούν τα παιδιά και οι έφηβοι. Οι επιπτώσεις στην παιδική ηλικία, παρότι δεν έχουν μελετηθεί επισταμένως, δεν είναι μόνο άμεσες αγγίζοντας τη σωματική και ψυχική υγεία του ατόμου και του οικογενειακού του περιβάλλοντος, αλλά και μακροπρόθεσμες, εφόσον μπορεί να επηρεάσουν τα μελλοντικά επαγγελματικά σχέδια και την ποιότητα ζωής του.

### 1.3 Αιτιοπαθογένεια της ΑΔΕ

Υπάρχουν δύο κύριες φάσεις στην αιτιοπαθογένεια της ΑΔΕ: 1) η φάση ευαισθητοποίησης, η οποία διαρκεί από λίγες ημέρες έως δέκα και πλέον χρόνια και 2) η φάση έκλυσης της δερματίτιδας εξ επαφής (15).

Ο μηχανισμός πρόκλησης της ΑΔΕ βασίζεται στα αλλεργιογόνα, τα οποία ενεργοποιούν ειδικά Τ-λεμφοκύτταρα. Ως αλλεργιογόνο ορίζουμε το σύμπλοκο απτίνης και πρωτεΐνης, το οποίο μεταφερόμενο με ειδικά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen presenting cells-APCs) στους επιχώριους λεμφοδένες, θα πυροδοτήσει την παραγωγή ειδικών για το αλλεργιογόνο Τ-λεμφοκυττάρων. Ειδικότερα, οι απτίνες (haptens or xenobiotics) αποτελούν χημικές ουσίες χαμηλού μοριακού βάρους (<500 Da), οι οποίες μόνες τους δεν έχουν τη δυνατότητα να ευαισθητοποιήσουν ή να ενεργοποιήσουν τον αλλεργικό μηχανισμό, αλλά μόνο ως σύμπλοκα, συνδεδεμένες με μακρομοριακές πρωτεΐνες του δέρματος.

Σημαντικό παράγοντα για την ενεργοποίηση του μηχανισμού αυτού αποτελεί η κατάσταση στην οποία βρίσκεται το δέρμα, το οποίο θα πρέπει να διαπεράσουν οι χημικές ουσίες (16). Είναι πλέον γνωστό ότι το «διεγερμένο δέρμα» από διάφορες αιτίες, π.χ. από ΕΔΕ, αποτελεί ευνοϊκό τοπίο για την ευαισθητοποίηση και την πρόκληση αλλεργικής αντίδρασης (17,18). Πέραν αυτού, στους παράγοντες που επηρεάζουν την είσοδο των ουσιών αυτών, ανήκουν οι χημικές ιδιότητες των μορίων (16), η συνολική δόση της ουσίας, η πυκνότητά της, το μέγεθος της επιφάνειας επαφής, η ανατομική θέση, η κλειστή περιόδεση και πιθανώς άλλοι μη γνωστοί παράγοντες (19).

## 1.4 Φάσεις της ΑΔΕ

### 1.4.1 Φάση ευαισθητοποίησης της ΑΔΕ

Κατά κανόνα στη φάση της ευαισθητοποίησης δεν εμφανίζεται κλινικά δερματίτιδα. Σε αυτήν πραγματοποιείται η πρώτη ή πολλοστή επαφή του αλλεργιογόνου με τον δέκτη. Συγκεκριμένα, η απτίνη μέσω της κεράτινης στοιβάδας ή των μεσοκυττάρων διαστημάτων ή των εξαρτημάτων του δέρματος, μεταβολιζόμενη ή όχι, θα συνδεθεί με τις πρωτεΐνες του δέρματος σχηματίζοντας ένα δυνητικό αλλεργιογόνο. Ανάλογα με το αλλεργιογόνο και τις συνθήκες στις οποίες θα βρεθεί, θα εξαρτηθεί αν θα προκληθεί η ευαισθητοποίηση ή αν θα αναπτυχθεί ανοχή.

Εάν το αλλεργιογόνο είναι ισχυρό προκαλεί ευαισθητοποίηση με την πρώτη επαφή, όπως το DNCB με ποσοστό ευαισθητοποίησης περίπου 95% (20). Εάν συνυπάρχει κυτταρικό στρες (danger signal) τότε προάγεται η ευαισθητοποίηση σε μέτρια αλλεργιογόνα (21), ειδάλως σε ηρεμία δε δημιουργείται ευαισθητοποίηση, αλλά ανοχή.

Ως πρώτο σήμα συναγερμού θεωρούνται οι κυτταροκίνες ιντερλευκίνη-1α (IL-1α) και ο παράγων-α νέκρωσης όγκων (TNF-α). Η IL-1α φτάνει τη μέγιστη έκκριση 2 ώρες μετά από την έκθεση στη χημική ουσία και ο TNF-α ανιχνεύεται μετά από 8 ώρες (22). Δευτεροπαθώς προκαλείται η απελευθέρωση χυμοκινών, όπως CCL20 και CXCL8. Οι ανωτέρω κυτταροκίνες και χυμοκίνες, καθώς και ο παράγων διέγερσης του αποικισμού των κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων (Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor-GM-CSF), ενεργοποιούν την ωρίμανση και τη μετανάστευση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (antigen presenting cells-APCs) (23). Στη συνέχεια, κυρίως τα κύτταρα του Langerhans (LCs) θα

λειτουργήσουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παρουσιάζοντας τα αντιγόνα στα Τ λεμφοκύτταρα.

Η παρουσίαση των συμπλεγμάτων στα Τ λεμφοκύτταρα γίνεται στα επιχώρια λεμφογάγγλια και συγκεκριμένα στα πρόδρομα CD8<sup>+</sup> και CD4<sup>+</sup> με αποτέλεσμα την παραγωγή κλώνων κυτταροτοξικών κυττάρων CD8<sup>+</sup> (Tc) και CD4<sup>+</sup> (Th) ευαισθητοποιημένων στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο. Στη συνέχεια, πραγματοποιείται έκκριση παραγόντων όπως IL-1 από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, IFN $\gamma$  και IL-2 από τα Τ λεμφοκύτταρα. Τα παραγόμενα Τ λεμφοκύτταρα μέσω του λεμφαγγειακού συστήματος θα διοχετευτούν στην κυκλοφορία και σε όλους τους λεμφαδένες. Παράλληλα θα δημιουργηθούν τα κύτταρα μνήμης (cutaneous lymphocyte associated antigens-CLA) εποικίζοντας το δέρμα, με αποτέλεσμα την παραμονή των CCR 10<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> Τ κυττάρων στην περιοχή. Έτσι στην επόμενη έκθεση στο αλλεργιογόνο θα υπάρχουν στο δέρμα και την κυκλοφορία τα ευαισθητοποιημένα έναντι του αλλεργιογόνου κύτταρα-κλώνοι (24).

Η φάση της ευαισθητοποίησης διαρκεί συνήθως 10-15 ημέρες στον ανθρώπινο οργανισμό. Ο παραπάνω μηχανισμός δεν αποκλείει την ευαισθητοποίηση με μια μόνο επαφή (όπως π.χ. στην περίπτωση του DNCB), αλλά υπάρχουν και παραδείγματα ευαισθητοποίησης μετά από μεγαλύτερη διάρκεια, όπως το διχρωμικό κάλιο που βρίσκεται στο τσιμέντο και που προκαλεί ευαισθητοποίηση στους οικοδόμους έως και μετά από 15 περίπου χρόνια επαφής (25).

#### **1.4.2 Φάση έκλυσης της ΑΔΕ**

Στη φάση αυτή ο ήδη ευαισθητοποιημένος οργανισμός αντιδρά μετά νέα επαφή με το υπεύθυνο αλλεργιογόνο σε 24 έως 72 ώρες και σπάνια σε 6 έως 8 μέρες. Όπως και στη φάση ευαισθητοποίησης, τα κύτταρα Langerhans θα προσδέσουν το σύμπλοκο της απτίνης, το οποίο μετά την ένωση με το HLA-DR θα αλληλεπιδράσει

με τα ευαισθητοποιημένα T λεμφοκύτταρα στους λεμφαδένες και το δέρμα. Μέσα από μια αλυσίδα αντιδράσεων θα εκκριθούν IL-1, IL-2, INF- $\gamma$  και στη συνέχεια ενδοκυτταρικά μόρια προσκόλλησης (ICAM-1) καθώς και HLA-DR. Μέσω του ICAM-1 διευκολύνεται η αλληλεπίδραση κερατινοκυττάρου–T λεμφοκυττάρου και άλλων λευκοκυττάρων που εκφράζουν λειτουργικά αντιγόνα (LFA-1).

Μέσω του HLA-DR, το κερατινοκύτταρο αλληλεπιδρά με τα T κύτταρα που φέρουν CD4 και παράγει επίσης κυτταροκίνες όπως IL-1, IL-6 και GM-CSF επιτείνοντας την ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων. Επιπροσθέτως πραγματοποιείται η παραγωγή φωσφορικών ινοσιτολών (IPS), παράγοντα αναστολής μετανάστευσης των μακροφάγων (MIF) και εικοσανοειδών από το αραχιδονικό οξύ (AA). Θα ακολουθήσει η ενεργοποίηση των μαστοκυττάρων και των μακροφάγων μέσω των κυτταροκινών και των εικοσανοειδών (προσταγλανδίνες-PGs και λευκοτριένια-LTs). Η ισταμίνη, εκλυόμενη από τα μαστοκύτταρα, μαζί με τα εικοσανοειδή προκαλούν αγγειοδιαστολή και αυξάνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών αγγείων, οδηγώντας στην έξοδο κυκλοφορούντων κυττάρων και προφλεγμονωδών διαλυτών παραγόντων. Ο καταρράκτης των αντιδράσεων αυτών θα οδηγήσει στη φλεγμονώδη αντίδραση της ΑΔΕ.

#### **1.4.2.1 Πρωτοπαθής ΑΔΕ**

Όπως προαναφέρθηκε, σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα (όπως π.χ. στην περίπτωση του DNCB) δεν αποκλείεται η ευαισθητοποίηση με μια μόνο επαφή. Στην περίπτωση αυτή δεν παρατηρούνται οι δύο ανωτέρω διακριτές φάσεις, αλλά το αλλεργιογόνο δρα όπως αυτό της δεύτερης φάσης της ΑΔΕ, πιθανώς λόγω της παρατεταμένης παραμονής της απτίνης στο δέρμα (1-3 εβδομάδες) (20).



## 1.5 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Η έκθεση στα αλλεργιογόνα ποικίλει, όχι μόνο με την ηλικία, αλλά και με τα κοινωνικά έθιμα, τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τα χόμπι και την επαγγελματική απασχόληση. Η ΑΔΕ προκαλείται, όπως αναφέρθηκε, από ουσίες του περιβάλλοντος χαμηλού μοριακού βάρους. Μεταξύ αυτών, οι πιο συχνές είναι χημικές ουσίες καθημερινής χρήσης, όπως το νικέλιο, τα ελαστικά, τα συστατικά των καλλυντικών, τα αρώματα, τα έκδοχα, και φάρμακα, όπως είναι η βενζοκαΐνη, η νεομυκίνη κ.ά (26-30). Αν και οι περισσότερες μορφές της ΑΔΕ αποδίδονται σε κοινωνικούς και επαγγελματικούς παράγοντες (31), τα χόμπι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ΑΔΕ μπορεί να είναι ατομικοί, περιβαλλοντικοί ή χημικοί (32). Στους ατομικούς παράγοντες περιλαμβάνονται: 1) η ιδιοσυστασία (33,34), 2) το φύλο (35-37), 3) η φυλή (38,39), 4) η ηλικία (40), 5) οι πιθανές συνυπάρχουσες νόσοι (32) και 6) οι τοπικοί παράγοντες. Στους περιβαλλοντικούς συγκαταλέγονται: 1) το κλίμα, 2) η χλωρίδα και η πανίδα και 3) οι κοινωνικοοικονομικοί και πολιτιστικοί παράγοντες. Στους χημικούς παράγοντες ανήκουν διάφορες χημικές ουσίες (απτίνες ή προαπτίνες) που μπορεί να δράσουν ως αλλεργιογόνα κάτω από ειδικές συνθήκες.

### 1.5.1 Ατομικοί παράγοντες

#### 1.5.1.1 Ιδιοσυστασία-γενετικοί παράγοντες

Όσον αφορά την ιδιοσυστασία, η ευκολία ανάπτυξης ευαισθητοποίησης και η αντίδραση σε κάποιο αλλεργιογόνο φαίνονται να διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Δύο αντιπροσωπευτικά παραδείγματα, τα οποία θα μπορούσαν να αναφερθούν, είναι η ανάπτυξη ευαισθητοποίησης στο νικέλιο, που διαφέρει στο γενικό πληθυσμό

(33,41), καθώς και η ομάδα των ατοπικών, που δείχνει μια διαφοροποίηση του βαθμού του κινδύνου έκλυσης ερεθιστικής δερματίτιδας σε σχέση με αυτού της ευαισθητοποίησης και εμφάνισης ΑΔΕ (42). Συγκεκριμένα, λόγω της διαταραχής του φραγμού του δέρματος, εμφανίζονται συχνότερα ερεθιστικές αντιδράσεις και ιδιαίτερα με την επονομαζόμενη «ατοπική τριάδα», που περιλαμβάνει το νικέλιο, το κοβάλτιο και το χρώμιο (43).

Κατά τους Walton et al. (55), οι επαγγελματικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι ουσιώδεις για την ανάπτυξη ΑΔΕ, αλλά και το οικογενειακό ιστορικό μπορεί επίσης να είναι σημαντικό. Αυτό περιγράφηκε από την υψηλή συχνότητα HLA-B35 και BW22 αντιγόνων και τη συσχέτισή τους με αυξημένο ρίσκο ανάπτυξης ευαισθησίας στο νικέλιο σε γυναικείο πληθυσμό (55). Η σημασία των γενετικών παραγόντων έχει επίσης μελετηθεί σε μονοζυγωτικά δίδυμα, όπου οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι πιθανώς να υπάρχει παρόμοια διαφοροποίηση του T-λεμφοκυτταρικού συστήματος. Έχει παρατηρηθεί ότι μονοζυγωτικά δίδυμα εμφανίζουν ακριβώς τα ίδια πρότυπα ΑΔΕ, αποδεικνύοντας μια γενετικά καθοριζόμενη ανάπτυξη του T-λεμφοκυτταρικού συστήματος (56-57).

### **1.5.1.2 Συσχέτιση με το φύλο**

Αναφερόμενοι στο φύλο, είναι γνωστό ότι ο γυναικείος πληθυσμός βρίσκεται συνεχώς εκτεθειμένος σε έναν πολύ μεγαλύτερο αριθμό αλλεργιογόνων, που αποτελεί μέρος της καθημερινότητάς του εκτός επαγγέλματος. Παρατηρείται μια αυξημένη έκθεση σε μέταλλα (σκουλαρίκια, άλλου είδους κοσμήματα καθώς και το τρύπημα δέρματος-ευρέως διαδεδομένο τα τελευταία χρόνια), καλλυντικά, προϊόντα καθαρισμού, βαφές μαλλιών και πολλά άλλα. Το μεγάλο πλήθος και η αυξημένη έκθεση σε ποικίλα αλλεργιογόνα, πιθανώς να δικαιολογεί την αυξημένη ευαισθητοποίηση του γυναικείου πληθυσμού. Ωστόσο στο συγκεκριμένο θέμα

δίστανται οι απόψεις και υπάρχουν μελέτες, όπως του Winstrom και των συνεργατών του (44), οι οποίοι μελετώντας νεαρούς άντρες που φορούσαν σκουλαρίκια, παρατήρησαν μικρότερο ποσοστό ευαισθητοποίησης σε σχέση με αυτό των γυναικών. Ένα άλλο χημικό στοιχείο, το οποίο εμφανίζει μεγαλύτερη συχνότητα ευαισθησίας στον ανδρικό πληθυσμό και πιθανώς λόγω επαγγελματικής έκθεσης, είναι το διχρωμικό κάλιο, το οποίο βρίσκεται στο τσιμέντο.

Ειδικότερα στα παιδιά, κάποιοι συγγραφείς (58,59,60) εντοπίζουν παρόμοιες συχνότητες σε αγόρια και κορίτσια, ενώ άλλοι (61, 62) αναφέρουν μια αυξημένη συχνότητα στα κορίτσια. Αυτό παρατηρείται κυρίως στην περίπτωση του νικελίου (55, 63) και κυρίως μετά την ηλικία των 12 ετών (64,65). Ορμονικοί παράγοντες μπορεί επίσης να συμβάλλουν σε αυτό (66,67). Οι Kwangsukstith και Maibach (31) έχουν διατυπώσει ποικίλα επιχειρήματα για την ύπαρξη διαφορών, συσχετιζόμενων με το φύλο, όσον αφορά τη συχνότητα της ΑΔΕ, με διαφοροποιούμενα αποτελέσματα των δοκιμασιών, ανάλογα με τη φάση του κύκλου της εμμηνου ρύσεως. Επίσης αναφέρεται αυξημένη προδιάθεση ευαισθητοποίησης στο DNCB σε γυναίκες που λάμβαναν αντισυλληπτικά και μια μεγαλύτερη ευαισθησία του γυναικείου δέρματος στον ερεθισμό και κατά συνέπεια πιθανόν και στην ευαισθητοποίηση (31).

### **1.5.1.3 Συσχέτιση με τη φυλή**

Από παλαιότερες αλλά και νεότερες παρατηρήσεις και μελέτες πληθυσμιακών διαφορών, τόσο σε φυλετικό επίπεδο όσο και με την ευρύτερη έννοια των πολιτισμικών διαφοροποιήσεων, επιβεβαιώνονται διαφορές στην ευαισθητοποίηση. Έτσι π.χ. οι Andersen και Maibach (45), μελετώντας διαφορές των μηχανισμών ευαισθητοποίησης σε Καυκάσιους και Αφροαμερικανούς, παρατήρησαν πως οι δεύτεροι σε πειράματα ευαισθητοποίησης και στην τοξική δράση διαφόρων ουσιών, είναι περισσότερο ανθεκτικοί από τους πρώτους. Γενικά, το αν οι Αφροαμερικάνοι σε

σύγκριση με τους Καυκάσιους παρουσιάζουν μικρότερο ποσοστό ευαισθητοποίησης σε πιθανά αλλεργιογόνα, όπως DNCB και PPD, είναι αντικρουόμενο (46). Αν και ο αριθμός των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί στην κατεύθυνση αυτή είναι περιορισμένος, φαίνεται ότι ο μικρότερος βαθμός ευαισθητοποίησης των μαύρων συσχετίζεται με τον περισσότερο ανθεκτικό φραγμό του δέρματός τους σε σχέση με αυτόν του λευκού δέρματος, παρά με κάποιον ενδογενή, γενετικό ή ανοσολογικό παράγοντα (46).

Οι δερματίτιδες εξ επαφής μπορούν να αποτελούν μέχρι και το 90% των επαγγελματικών δερματικών παθήσεων. Οι επαγγελματίες υγείας έχουν υψηλά ποσοστά ευαισθητοποίησης σε θειουράμες (thiurams) στα γάντια, ενώ το οδοντιατρικό προσωπικό και οι ασχολούμενοι με ενδοσκοπικές μεθόδους αντιδρούν συχνά στη γλουταραλδεΐδη (47). Αλλεργικές αντιδράσεις σε θειουράμες καθώς και σε ελαστικά (latex), τοπικά φαρμακευτικά σκευάσματα (βενζοκαΐνη και νεομυκίνη) και νικέλιο είναι συχνές στους ζηλωτές των σπορ, οι οποίοι συχνά εκτίθενται στα ανωτέρω αλλεργιογόνα (48).

#### **1.5.1.4 Συσχέτιση με την ηλικία**

Σε αντίθεση με κάποιους συγγραφείς (59, 60), οι περισσότεροι αναφέρουν μια αυξημένη συχνότητα ΑΔΕ με την ηλικία και το αποδίδουν στην αυξημένη έκθεση στα περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (65,68-72). Μια μειωμένη δυναμική ευαισθητοποίηση έχει αναφερθεί επίσης σε νεότερα παιδιά (73, 74). Αυτό έχει αποδειχθεί πειραματικά από τους Uhr et al (75), που έδειξαν ότι η ευαισθητοποίηση στο DNCB εκδηλώνεται σε πρόωρα βρέφη, αλλά σπανιότερα σε τελειόμηνα βρέφη, ενώ ακόμη σπανιότερα σε παιδιά ηλικίας μεταξύ 2 και 12 μηνών. Ο Epstein (76) κατέγραψε ευαισθητοποίηση στην πενταδωδεκακυλική κατεχόλη

(pentadecylcatechol) σε 44% των παιδιών, μικρότερων του ενός έτους, στο 58% ηλικίας μεταξύ 1 και 3 ετών, και σε 87% των παιδιών μεταξύ 4 και 8 ετών.

Ο Fisher ανέφερε πολυάριθμες περιπτώσεις ΑΔΕ σε νεογέννητα και βρέφη (77-80) όπως: σε μία περίπτωση οι εποξεικές ρητίνες (epoxy resins) σε νεογέννητο παιδί μιας εβδομάδας, σε τρεις περιπτώσεις η αιθυλενοδιαμίνη (ethylenediamine) σε παιδιά ηλικίας μεταξύ έξι εβδομάδων και ενός έτους, η νεομυκίνη στο πέος ενός παιδιού πέντε εβδομάδων μετά από περιτομή, το βάλσαμο του Περού (balsam of Peru) που περιεχόταν σε αλοιφή για τη θεραπεία δερματίτιδας εκ σπαργάνων σε ένα κορίτσι 8 εβδομάδων, που είχε λάβει τη θεραπεία μόνο για μία εβδομάδα και τέλος το νικέλιο που υπήρχε σε εσώρουχα, και προκάλεσε γραμμοειδείς βλάβες ΑΔΕ στη ράχη ενός επτάμηνου αγοριού.

Η Seidenari (81) επίσης περιέγραψε τρεις περιπτώσεις ΑΔΕ ( εκ των οποίων οι δύο συμμετρικές) σε νήπια: η μία στο νικέλιο, που υπήρχε στις ράβδους από μια κατασκευή, προκαλώντας δυσιδρωσικό έκζεμα χειρών και ποδών σε δωδεκάμηνο ατοπικό αγόρι, η άλλη στο νικέλιο από τα κοσμήματα της μητέρας του (η οποία φορούσε δαχτυλίδια σε όλα τα δάχτυλα) το οποίο χειροτέρευσε το ατοπικό έκζεμα ενός εξάμηνου αγοριού, και τέλος η παραφαινολενοδιαμίνη (PPD) προκάλεσε δερματίτιδα χειρών σε ένα δωδεκάμηνο κορίτσι. Τέλος, οι Aihara και Ikezawa έχουν αναφέρει ένα νεογνό που ήταν αλλεργικό σε μυδριατικό παράγοντα για τη βυθοσκόπηση (82).

#### **1.5.1.5 ΑΔΕ και ατοπία**

Ο συσχετισμός μεταξύ ατοπίας και ΑΔΕ στα παιδιά είναι ένα αντικρουόμενο θέμα όπως και στους ενήλικες. Τα συμπεράσματα διαφέρουν έντονα, ανάλογα με τα αλλεργιογόνα που εξετάστηκαν, καθώς και με το αν εξετάστηκε η επίπτωση της ΑΔΕ σε ατοπικά παιδιά ή η επίπτωση της ατοπίας σε παιδιά πάσχοντα από ΑΔΕ (90). Σε

αντίθεση με άλλους, πολλοί συγγραφείς δεν κατάφεραν να εντοπίσουν διαφορές μεταξύ ατοπικών και μη ατοπικών σε αυτό το θέμα (85, 91). Ένα μέρος των συγγραφέων εντόπισε υψηλότερη επίπτωση σε ατοπικά παιδιά σε σύγκριση με μη ατοπικά (61,71,92), που αποδόθηκε κάποιες φορές σε αυξημένη διαπερατότητα του ερεθισμένου δέρματος (61), ενώ άλλοι συγγραφείς αναφέρουν το αντίθετο (60,67, 75,93).

Αντιδράσεις στο νικέλιο είναι πιο συχνές σε ατοπικούς (94, 95) και κυρίως σε κορίτσια (96), γεγονός το οποίο αντανακλά τη μεγαλύτερη σημασία του φύλου και του τρυπήματος αυτιών, παρά της ίδιας της ατοπίας. Οι Dotterud και Falk αμφισβητούν ότι η ευαισθησία στα μέταλλα συσχετίζεται με την ατοπία (96). Νεότερα δεδομένα σημειώνουν τις ερεθιστικές ιδιότητες των μετάλλων, και κυρίως του νικελίου, σε ατοπικό δέρμα με κυρίως βλατιδοφλυκταινώδεις αντιδράσεις σε patch tests (90) επισημαίνοντας ότι ερεθιστικές αντιδράσεις θα μπορούσαν να εκληφθούν ως αλλεργικές. Στην άποψη αυτή, συγκλίνει επίσης η μειωμένη κυτταρική ανοσία στους ατοπικούς, καθώς και το γεγονός ότι θετικές αντιδράσεις βρίσκονται πιο συχνά σε ατοπικά παιδιά με ήπια δερματίτιδα, παρά σε αυτά με σοβαρό ατοπικό έκζεμα (97, 98), όπου η μεγαλύτερη διαπερατότητα του νοσούντος δέρματος, κυρίως στα χέρια, διευκολύνει την είσοδο των αλλεργιογόνων (98, 99).

Πέρα από το νικέλιο, οι Oranje et al (100) βρήκαν επίσης ότι το κοβάλτιο και το βάλαμο του Περού είναι σημαντικά αλλεργιογόνα σε ατοπικό παιδικό πληθυσμό. Όπως και στους μη ατοπικούς, η συχνότητα της ΑΔΕ φάνηκε να αυξάνει με την ηλικία (98, 99).

#### **1.5.1.6 Συσχέτιση με την πηγή ευαισθητοποίησης**

Αντικείμενα ή υλικά, συνήθη στο περιβάλλον των παιδιών, μπορεί να είναι νέες πηγές αλλεργιογόνων. Κατά τον Fisher (88), για παράδειγμα αντικείμενα που τα

παιδιά γλείφουν κυρίως σε ομάδες νεότερων παιδιών, μπορούν, όχι σπάνια, να προκαλέσουν αλλεργική χειλίτιδα και δερματίτιδα γύρω από το στόμα (όπως π.χ. λόγω αλλεργιογόνων των ελαστικών). Το ίδιο συμβαίνει με υδραργυρούχα υλικά (mercurials) (67, 87), τα οποία βρίσκονται στα εμβόλια και τοπικά φαρμακευτικά σκευάσματα, χρησιμοποιούμενα για τη θεραπεία αμυχών και λοιμώξεων του δέρματος. Ωστόσο, το νικέλιο (67, 85), τα συστατικά καλλυντικών (68) και τα αλλεργιογόνα στον επαγγελματικό χώρο, όπως π.χ. σε κομμωτήρια (73, 89), αποτελούν αιτίες αλλεργιών, κυρίως σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η συχνότητα με την οποία βρίσκονται τα αλλεργιογόνα οφείλεται κυρίως στην έκθεση, η οποία από μόνη της διαφέρει και αναλόγως της ηλικίας του πληθυσμού (62), αλλά και σε άλλους παράγοντες όπως π.χ. το είδος της ουσίας, η πυκνότητά της, το μέγεθος της επιφάνειας επαφής, η ανατομική θέση κ.ά. όπως προαναφέρθηκε (19).

### **1.5.2 Περιβαλλοντικοί παράγοντες**

Η έκθεση των παιδιών σε συγκεκριμένα αλλεργιογόνα μπορεί να διαφέρει σε κάθε περιοχή του κόσμου (68). Για παράδειγμα, σε αντίθεση με την Ευρώπη, ο δηλητηριώδης κισσός (καθώς και άλλα μέλη του γένους *Rhus*) σε συγκεκριμένα τμήματα της Βορείου και Νοτίου Αμερικής, είναι εξαιρετικά ικανά να προκαλούν ευαισθητοποίηση (68, 83). Στις σκανδιναβικές χώρες, η δερματίτιδα από φυτά σε παιδιά, είναι σπάνια εκτός από αντιδράσεις στο ηράκλειο (*Heracleum spp*) (84). Η έκθεση και η πιθανή ευαισθητοποίηση στη νεομυκίνη φαίνεται επίσης να διαφέρει γεωγραφικώς: για παράδειγμα υπάρχει υψηλή συχνότητα στην Πορτογαλία (59), στην Ιταλία (85) και σε συγκεκριμένες περιοχές των ΗΠΑ, όπως στο Denver (58), σε αντίθεση με τη Φιλαδέλφεια (86). Επίσης σε αντίθεση με τις σκανδιναβικές χώρες (84), η δερματίτιδα από παπούτσια φαίνεται να είναι ιδιαίτερα συχνή στις ΗΠΑ (87), λόγω κυρίως των ελαστικών (86). Τοπικές διαφοροποιήσεις στον τρόπο ντυσίματος

και των συνθηκών διαβίωσης επηρεάζουν εμφανώς το είδος των ανευρισκομένων αλλεργιογόνων (63).

### **1.5.3 Χημικοί παράγοντες**

Όπως προαναφέρθηκε στους χημικούς παράγοντες ανήκουν διάφορες χημικές ουσίες, που μπορεί να δράσουν ως αλλεργιογόνα κάτω από ειδικές συνθήκες. Στη βιομηχανία παράγονται συνεχώς καινούριες ουσίες και ο ιατρός πρέπει να είναι συνεχώς σε εγρήγορση, για την αποκάλυψη νέων αλλεργιογόνων. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό, στις βιομηχανίες παραγωγής φαρμάκων ή καλλυντικών, στην καθημερινή πράξη να μπορεί να χρησιμοποιούνται, αν είναι δυνατόν όλες οι ουσίες, χωρίς να προκαλούν αντιδράσεις (119).

## **1.6 Πρόγνωση της ΑΔΕ**

Σε ασθενείς με ατοπία (49-51) και αυτούς με ευαισθησία στο νικέλιο ή στο χρώμιο (52) η πρόγνωση είναι ιδιαίτερα πτωχή. Η ΑΔΕ είναι συχνή σε άτομα με έκζεμα των χεριών και συνήθως με πτωχή πρόγνωση. Σε μία πρόσφατη μελέτη 799 ασθενών με δερματίτιδα χεριών, μελετήθηκε η συσχέτιση της πρόγνωσης με πιθανή ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα. Στους ασθενείς πραγματοποιήθηκαν δερματικές δοκιμασίες με την Ευρωπαϊκή σειρά, οι οποίες έδειξαν χειρότερη πρόγνωση σε άτομα ευαισθητοποιημένα στο νικέλιο, χρώμιο, φορμαλδεΰδη, το μεθυλοδιβρωμογλουταρονιτρίλιο και το μείγμα λακτονών (53).

Κατά τους Agner et al, το ατοπικό έκζεμα καθώς και η ευαισθητοποίηση τύπου IV αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες σε ασθενείς πάσχοντες από δερματίτιδα (54). Οι ερευνητές πραγματοποιώντας μία πολυκεντρική μελέτη 10 ευρωπαϊκών κλινικών με 416 ασθενείς, έδειξαν τον αρνητικό ρόλο των ανωτέρω παραγόντων στην ποιότητα ζωής των ασθενών και τη σοβαρότητα της



πορείας της ασθένειας (54). Όσον αφορά τον παιδικό πληθυσμό, η ατοπική δερματίτιδα αποτελεί μια από τις πιο συχνές δερματοπάθειες στην πρώτη δεκαετία, με συχνότητα 10% - 20%.

## 1.7 Κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔΕ

Τα συνήθη κλινικά χαρακτηριστικά της ΑΔΕ είναι: ερύθημα, οίδημα, βλατίδες, φυσαλίδες ή και πομφόλυγες. Τα χαρακτηριστικά αυτά αντανακλούν τη φλεγμονή στο χόριο και στην επιδερμίδα. Μπορεί να εκδηλωθούν όμως σπάνια και άμεσες αντιδράσεις εξ επαφής, όπως π.χ. κνιδωτικές ή θανατηφόρες αναφυλακτικές αντιδράσεις. Το κυρίαρχο υποκειμενικό σύμπτωμα είναι ο κνησμός, παρά το αίσθημα καύσου ή του πόνου που συνοδεύουν συνήθως την ΕΔΕ (4, 32). Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔΕ μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον εντοπισμό και τη διάρκεια.

Στην οξεία ΑΔΕ σε συγκεκριμένες περιοχές του σώματος, όπως τα βλέφαρα, το πέος, και το όσχεο, το ερύθημα και το οίδημα επικρατούν συνήθως σε σύγκριση με την ύπαρξη βλατίδων ή φυσαλίδων, οι οποίες αποτελούν τον κανόνα στο δέρμα του κορμού και των άκρων. Η χρόνια ΑΔΕ, σχεδόν όλων των δερματικών εντοπίσεων, και σε αντίθεση με την οξεία, παρουσιάζεται με λειχηνοποίηση, σπανιότερα με σχηματισμό ραγάδων, και συνήθως χωρίς βλατιδοφυσαλιδώδεις βλάβες. Στις υποξείες μορφές υπάρχουν ενδιάμεσες κλινικές εκδηλώσεις. Κατά την έναρξή της, η ΑΔΕ εμφανίζεται συνήθως στην περιοχή της αρχικής έκθεσης ή και σε αυτή όταν η περιοχή πρόκλησης είναι άλλη. Όσο όμως εξελίσσεται, μπορεί να επεκταθεί σε άλλα πιο απομακρυσμένα σημεία, είτε με ακούσια επαφή, είτε με διασπορά μέσω της λεμφογενούς ή της αιματογενούς κυκλοφορίας. Το τριχωτό της κεφαλής, οι παλάμες και τα πέλματα εμφανίζουν μια σχετική ανοχή στην ΑΔΕ. Οι εντοπίσεις σε αυτές τις περιοχές παρουσιάζουν ηπιότερη κλινική εικόνα σε σύγκριση με την έντονη αντίδραση σε γειτονικές εντοπίσεις.

Από τον Lachapelle (101) έχει προταθεί μια άλλη κλινική ταξινόμηση της ΑΔΕ, ο οποίος στην προσπάθεια αρτιότερης περιγραφής της, την προσδιορίζει ως σύνδρομο αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής (ΣΑΔΕ) και ορίζει 3 στάδια:

Στάδιο 1: Τα συμπτώματα περιορίζονται μόνο τοπικά στο/ στα σημείο/-α επαφής του/των αλλεργιογόνου/ -ων.

Στάδιο 2: Επέκταση (λεμφογενής) των κλινικών εκδηλώσεων στη σύστοιχη περιοχή επαφής.

Στάδιο 3: Αιματογενής διασπορά σε απόσταση (Στάδιο 3Α) ή συστηματική επενεργοποίηση της ΑΔΕ (Στάδιο 3Β).

### **Γενικευμένες εκδηλώσεις**

Η εμφάνιση γενικευμένων εκδηλώσεων αποτελεί μια ιδιαίτερη παράμετρο της δερματίτιδας εξ επαφής. Παρά το γεγονός ότι το άτομο μπορεί να είχε ευαισθητοποιηθεί τοπικά σε κάποιο αλλεργιογόνο, μια εκ νέου επαφή με το εν λόγω αλλεργιογόνο, μπορεί να πυροδοτήσει μια εκτεταμένη δερματίτιδα, ακόμα και ερυθροδερμία.

Το νικέλιο είναι ένα συχνό αλλεργιογόνο, το οποίο είναι παρόν σε κοσμήματα, αλλά και σε μπικουτί μαλλιών και βλεφαρίδων, σε κουμπώματα και κουμπιά, σιδεροθηλιές παπουτσιών, στο οδοντικό αμάλαμα, σε κάποια από τα νομίσματα, και σε πολλά άλλα προϊόντα (3). Έτσι μια γενικευμένη δερματίτιδα δεν οφείλεται πάντα σε μια συστηματική έκθεση, αλλά μπορεί να ακολουθεί την τοπική έκθεση σε αλλεργιογόνα, τα οποία βρίσκονται ευρέως διαδεδομένα στο περιβάλλον. Δεν αποκλείεται επίσης η συστηματική ενεργοποίηση ΑΔΕ σε ασθενείς με μεταλλικές ενδοπροθέσεις, οι οποίοι είναι ευαισθητοποιημένοι στο νικέλιο (3).

Ευτυχώς η πλειονότητα των ασθενών είναι σχετικά ενημερωμένη για την επαφή με μεταλλικά προϊόντα. Το ίδιο όμως δεν ισχύει για αλλά κοινά αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος. Η φορμαλδεΐδη π.χ. είναι ευρέως διαδεδομένη, και συχνά παρούσα σε υλικά τα οποία δεν υποπτευόμαστε. Ανάμεσα σε αυτά είναι μονωτικά προϊόντα, χαλιά, προϊόντα χαρτιού (περιλαμβάνοντας μαντηλάκια καθαρισμού και χαρτί τουαλέτας), ακόμη και ο καπνός (3).

Επίσης ευρέως διαδεδομένη κατηγορία αλλεργιογόνων αποτελούν τα φυσικά και συνθετικά ελαστικά και πλαστικά. Η ΑΔΕ σε πλαστικά προϊόντα μπορεί να προκαλέσει άτυπη δερματίτιδα σε διάφορες περιοχές του σώματος. Σε αυτές συγκαταλέγονται κυρίως το πρόσωπο (σπόγγι make-up), οι ακουστικοί πόροι (ωτοασπίδες), οι περιοφθαλμικές περιοχές (κυάλια), το στήθος και η ράχη (στηθόδεσμος), η περιοχή της μέσης (ελαστικοποιημένα εσώρουχα), τα γεννητικά όργανα (προφυλακτικά, διαφράγματα, πεσσοί), τα χέρια (γάντια) και τα πόδια (παπούτσια). Γενικευμένες εκδηλώσεις μπορεί να παρατηρηθούν μετά από συστηματική λήψη φαρμάκων (π.χ. φουσιδικό οξύ, βενζοκαΐνη, νεομυκίνη), στα οποία μπορεί κανείς να ευαισθητοποιηθεί μετά από τοπική χρήση.

## 1.8 Η ΑΔΕ στον παιδικό πληθυσμό

Η ΑΔΕ δεν αφορά μόνο τους ενήλικες, αλλά και τον παιδιατρικό πληθυσμό (βρέφη, παιδιά, εφήβους) ως ηλικίας 18 ετών. Τα παιδιά φαίνεται να ευαισθητοποιούνται τόσο εύκολα όσο και οι ενήλικες, απλά το είδος των αλλεργιογόνων είναι διαφορετικό, γιατί εκτίθενται σε διαφορετικές ουσίες και υλικά (102), και ότι όντας μικρότερα ηλικιακά, είχαν λιγότερο χρόνο να αναπτύξουν ευαισθητοποίηση στα ήπια αλλεργιογόνα.

Πρόσφατες δημοσιεύσεις δείχνουν ότι τα ποσοστά ευαισθητοποίησης στα παιδιά φαίνεται να αυξάνονται (69), γεγονός που σημαίνει ότι αφενός το περιβάλλον του παιδιού δεν είναι πλέον λιγότερο επικίνδυνο για ευαισθητοποίηση, και αφετέρου οι δερματολόγοι, που στο παρελθόν είχαν υποεκτιμήσει την παρουσία της ΑΔΕ στον παιδιατρικό πληθυσμό (32), την αναζητούν με τις κατάλληλες δερματικές δοκιμασίες. Η αυξημένη συχνότητα της ευαισθησίας στα παιδιά σε ορισμένα αλλεργιογόνα σε σχέση με τους ενήλικες, είναι μερικώς αποτέλεσμα της αυξημένης έκθεσης σε αυτά τα αλλεργιογόνα (103). Πράγματι ο σύγχρονος τρόπος ζωής έχει εισαγάγει μία μεγάλη ποικιλία από αλλεργιογόνα στη ζωή των παιδιών, όπως εμβόλια, αρώματα, καλλυντικά, συντηρητικά, σκουλαρίκια αυτιών και σώματος (ear- and body piercing), δερματοστιξία κ.ά. (104, 105).

Ορισμένα από τα συνηθέστερα αναφερόμενα αλλεργιογόνα στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι το νικέλιο (ιδίως στα κορίτσια), η θειομερσάλη (αντισηπτικό και συντηρητικό εμβολίων), το κοβάλτιο, ο υδράργυρος, τα αρώματα, το χρώμιο, ρητίνες, τα ελαστικά, τα φάρμακα (όπως νεομυκίνη) κ.ά.(106-108). Η ΑΔΕ όταν αρχίζει από την παιδική ηλικία έχει πολύ σημαντικές επιπτώσεις για τους ασθενείς και τους γονείς, αλλά και τα ασφαλιστικά ταμεία και μπορεί να επηρεάσει αποφάσεις που αφορούν τη μελλοντική επαγγελματική ασχολία κατά την ενήλικη ζωή.

Η αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής δεν έχει μελετηθεί τόσο εκτενώς στα παιδιά όσο στους ενήλικες. Παρόλο που υπάρχουν πολλές ομοιότητες μεταξύ των δύο αυτών πληθυσμών, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τους ενήλικες δεν μπορούν πάντα και ανεπιφύλακτα να εξομοιωθούν και στα παιδιά. Ένα παιδί δεν είναι απλώς μια μικρογραφία ενός ενήλικα.

### **Συχνότητα της ΑΔΕ στον παιδικό πληθυσμό**

Η ΑΔΕ στα παιδιά θεωρούνταν πάντα σπάνια, και οι εκζεματικές αντιδράσεις αποδιδόταν κυρίως σε ενδογενείς παράγοντες, όπως η ατοπική ή σμηγματορροϊκή δερματίτιδα, ενώ κάποιες φορές αποδιδόταν σε ερεθισμό από σαπούνια, ρούχα κλπ. (83, 84). Ένας από τους λόγους γι' αυτό, θα μπορούσε να είναι η θεωρητικά μειωμένη έκθεση σε αλλεργιογόνα του περιβάλλοντος (επαγγελματικά, καλλυντικά, φαρμακευτικά), λόγω της ηλικιακά μικρότερης διάρκειας έκθεσης και πιθανότητας επαφής με αυτά (84, 109). Κάποιοι συγγραφείς επίσης αναφέρουν τη μειωμένη αντίδραση του παιδικού δέρματος (73, 74). Επιπλέον επειδή η ΑΔΕ δεν ήταν ύποπτη συχνά στα παιδιά, διεξαγόταν μικρός αριθμός δερματικών δοκιμασιών (patch tests). Από τη δεκαετία του 80 ωστόσο η πιθανότητα ΑΔΕ λαμβάνεται πιο συχνά υπόψη (68). Η φωτοαλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής επίσης δε φαίνεται να είναι σπάνια (83), ωστόσο μπορεί να υποδιαγιγνώσκεται εφόσον δε γίνονται οι απαραίτητες και σωστές δοκιμασίες.

Στοιχεία ΑΔΕ σε υγιή πληθυσμό παιδιών είναι ανεπαρκή: σε έναν πληθυσμό 314 παιδιών ηλικίας μικρότερης των 18 ετών οι Weston et al. (58) βρήκαν θετικά patch tests σε 20%, οι Barros et al.(59) ανέφεραν 13% επιπολασμό σε 562 παιδιά, ηλικίας μεταξύ 5 και 14, ενώ οι Dotterud και Falk (61) παρατήρησαν ότι το 23% 424 υγιών παιδιών από 7 ως 12 χρόνων είχαν ΑΔΕ.

Ποικίλες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί σε παιδιά με υποψία ΑΔΕ ή που έπασχαν από ατοπική δερματίτιδα, δυσιδρωσικό έκζεμα, φωτοευαισθησία, κνίδωση ή άλλες δερματοπάθειες. Οι μελέτες διαφέρουν στον αριθμό και στην ηλικία των ασθενών που εξετάζονται, την κλινική συμπτωματολογία, τη συσχέτιση και τη συχνότητα των παρατηρούμενων θετικών αντιδράσεων. Σε μία μελέτη του Pambor και των συνεργατών του, δημοσιευμένη το 1991 (110), μόνο το 3,6% των εξεταζομένων παιδιών έδειξε κλινικά σχετιζόμενα θετικά patch tests, ενώ οι Pevny et al. παρατήρησαν αναλογίες συσχέτισης μέχρι 71% (89) με την πλειοψηφία γύρω στο 40%. Ένα εύλογο ερώτημα επίσης είναι εάν η ΑΔΕ στα παιδιά έχει γίνει πιο συχνή τα τελευταία χρόνια. Κατά τον Björkstén (111), η συχνότητά της σε Σουηδούς άρρενες 18 ετών αυξήθηκε από 0,9% το 1978 σε 1,5% το 1993.

Παράγοντες, οι οποίοι κάνουν δύσκολη τη σύγκριση μελετών σε παιδιά (60), περιλαμβάνουν τη διαφορετικότητα των πληθυσμών (π.χ. την παρουσία ή όχι ατοπίας, διαφορετικής εθνικής καταγωγής και συνηθειών), τη διαφορετικότητα των συνθηκών πραγματοποίησης των δερματικών δοκιμασιών (υλικά, αλλεργιογόνα, συγκεντρώσεις, διαλύτες, διαστήματα διαβάσματος των δοκιμασιών) και την ανάγνωση (ως αλλεργικής ή ερεθιστικής αιτιολογίας), καθώς και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δοκιμασιών.

## 1.9 Τοπογραφική προσέγγιση της ΑΔΕ

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΑΔΕ, είναι κατά κανόνα, τα ίδια στα παιδιά όπως και στους ενήλικες. Είναι ιδιαίτερα μεγάλης σημασίας η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού, με στόχο να καθοριστεί το περιβάλλον του παιδιού και αυτών που το φροντίζουν, καθώς και η προσεκτική εξέταση της τοπογραφίας των βλαβών, η οποία αποτελεί συχνά ένδειξη του αλλεργιογόνου ή των αλλεργιογόνων που εμπλέκονται (68). Η μορφή και η εντόπιση των βλαβών παρέχουν τα κυριότερα στοιχεία για να τεθεί η υποψία ΑΔΕ. Η αντίδραση από επαφή με φυτό (όπως π.χ. δηλητηριώδους κισσού, δηλητηριώδους βελανιδιάς, της πρίμουλας *obconica*, και αγγλικού κισσού) συχνά χαρακτηρίζεται από γραμμοειδείς ερυθροϊώδεις βλάβες.

Αεροαλλεργιογόνα όπως το μείγμα λακτονών στα ψυχανθή, προσβάλλει τις πιο εκτεθειμένες περιοχές του δέρματος και σπανίως των καλυμμένων περιοχών. Εν αντιθέσει, αλλεργιογόνα σχετιζόμενα με βαφές υφασμάτων προκαλούν δερματίτιδα των καλυμμένων περιοχών με τονισμό γύρω από την πρόσθια περιοχή του τραχήλου, την άνω ράχη, τον πλάγιο θώρακα, τη μέση, τις καμπτικές επιφάνειες και τις περιμασχαλιαίες περιοχές, και λιγότερο στην περιοχή του μασχαλαίου θόλου και των εσωρούχων. Το πρότυπο της έκφρασης της ΑΔΕ που σχετίζεται με βαφές υφασμάτων υποδεικνύει και τη σημαντικότητα μη ανοσολογικών μηχανισμών στην τελική κλινική εικόνα, όπως η πίεση, η τριβή, η θερμότητα και η εφίδρωση.

Γενικά απαιτείται μια προσεκτική κλινική προσέγγιση των ασθενών πριν την διενέργεια διαγνωστικών δοκιμασιών για τη σωστή ανίχνευση των πιθανών αλλεργιογόνων. Οι Krasteva et al. (112) έχουν ενασχοληθεί εκτενώς με τις αιτίες της ΑΔΕ σε γενικό πληθυσμό σε σχέση με τις κύριες ανατομικές περιοχές του σώματος. Παρακάτω παρατίθεται συνοπτικά μια περίληψη της εντόπισης της ΑΔΕ σε σχέση με τα συχνότερα αίτια.



Η ΑΔΕ στην περιοχή του τραχήλου και της κεφαλής μπορεί να παρουσιάζει ιδιαίτερες δυσκολίες στον καθορισμό των υπεύθυνων αλλεργιογόνων, διότι πολλές ουσίες είναι δυνητικά υπεύθυνες. Ο κλινικός ερευνητής δεν πρέπει να λάβει υπόψη του μόνο π.χ. τα συστατικά των καλλυντικών προσώπου (διαλύτες, συντηρητικά, γαλακτωματοποιητές, αρώματα), τα αεροαλλεργιογόνα (φυτικές ρητίνες, αρώματα), ή ουσίες που προκαλούν ΦΑΔΕ ή ΦΕΔΕ, αλλά επίσης αλλεργιογόνα σε προϊόντα περιποίησης βλεφαρίδων (νικέλιο, ελαστικά) ή make-up (ελαστικά) ή άλλα μεταφερόμενα με τα χέρια από άλλες περιοχές του σώματος ή από αντικείμενα. Στον παιδικό πληθυσμό, συχνά αίτια ευαισθητοποίησης στην περιοχή αυτή, είναι το νικέλιο (μεταλλικά αντικείμενα και κυρίως τα σκουλαρίκια), καλλυντικά (π.χ. μεθυλοχλωροϊσοθειαζολινόνη) και αρώματα (112).

Επιπλέον, η αντίδραση σε χημικά εφαρμοζόμενα στο τριχωτό της κεφαλής, το οποίο έχει μεγαλύτερη αντοχή στην εκδήλωση ΑΔΕ, μπορεί να εμφανιστεί στο πρόσωπο, στα αυτιά και στον τράχηλο (π.χ. ΑΔΕ από PPD σε βαφές μαλλιών). Επίσης, τα χέρια μπορούν να αποτελούν μια ασυνείδητη πηγή μεταφοράς αλλεργιογόνων στην περιοχή του προσώπου, των αυτιών και του τραχήλου, ενώ στα ίδια δεν παρουσιάζεται καμία ένδειξη δερματίτιδας. Μάλιστα στις γυναίκες μια συχνή αιτία άτυπης ΑΔΕ στα βλέφαρα, στο πρόσωπο και στον τράχηλο, αλλά όχι στα χέρια, είναι αλλεργιογόνα σε προϊόντα περιποίησης νυχιών (112).

Η ΑΔΕ **χεριών**, κυρίως όταν είναι χρόνια, αποτελεί μια από τις πιο προβληματικές καταστάσεις για τους ασθενείς και τους θεράποντες. Το ιστορικό της ατοπίας είναι αρκετά συχνό στην κατηγορία αυτών των ασθενών. Σε επαγγελματικώς σχετιζόμενη δερματίτιδα τα χέρια προσβάλλονται στο ένα τρίτο ή περισσότερο των περιπτώσεων. (14). Ανάμεσα σε συγκεκριμένα επαγγέλματα συνεχούς επαφής με νερό ή υγρασία (επαγγελματίες υγείας, προμηθευτές/ χειριστές τροφίμων, κομμωτές,

αισθητικούς, κ.ά.), ο αριθμός των περιπτώσεων με δερματίτιδα χεριών είναι ακόμη υψηλότερος. Στα παιδιά ο ιατρός θα πρέπει να υποψιάζεται το νικέλιο και το κοβάλτιο (π.χ. από κοσμήματα), τα συντηρητικά (τα οποία μπορεί να βρίσκονται σε καλλυντικά, πλαστελίνη), φυτά και πλαστικά (παιχνίδια) (112).

Η αιτιολογία της δερματίτιδας χεριών είναι πολύπλοκη, επειδή ποικίλοι παράγοντες συντελούν στην ανάπτυξή της (γάντια, αλλεργιογόνα περιβάλλοντος κ.ά.). Σε ορισμένους ασθενείς, μια οξεία αλλεργική ή ερεθιστική δερματίτιδα εξ επαφής, αποκαλύπτει και μια ενδογενή πάθηση (π.χ. ψωρίαση ως φαινόμενο Köbner), η οποία υπό άλλες καταστάσεις πιθανώς να μην είχε εκδηλώσει κλινικά συμπτώματα. Συχνή είναι επίσης η συνύπαρξη ΕΔΕ και ΑΔΕ.

Δεν είναι ασυνήθιστο μια δευτεροπαθής ΑΔΕ να αναπτυχθεί σε έναν ασθενή με μια υποκείμενη, μη αλλεργική δερματίτιδα χεριών που ξεκινάει φορώντας ελαστικά γάντια και/ή τοπικές κρέμες και που ευαισθητοποιείται σε κάποιο χημικό συστατικό αυτών των προϊόντων. Όταν η πρωτογενής δερματίτιδα δεν ανταποκρίνεται, όπως αναμένεται, στις συνήθεις θεραπείες θα πρέπει επίσης να υποψιαζόμαστε την ιατρογενή αλλεργική δερματίτιδα. Κλινικά υποψιαζόμαστε ΑΔΕ των χεριών, όταν παρότι το αλλεργιογόνο έρχεται σε επαφή ισότιμα με όλες τις περιοχές των χεριών, εμείς παρατηρούμε σημαντικά μεγαλύτερη αντίδραση των νηκτικών επιφανειών των δακτύλων καθώς και της ραχιαίας επιφάνειας των χεριών σε σχέση με τις παλάμες. (113, 114).

Η **ΑΔΕ των ποδιών** είναι συνήθως αναγνωρίσιμη, επειδή όπως οι παλάμες των χεριών έτσι και τα πέλματα των ποδιών είναι σχετικά ανθεκτικά στις εκδηλώσεις της ΑΔΕ. Συνεπώς η τυπική εικόνα είναι μια δερματίτιδα επάνω και γύρω από τη ραχιαία επιφάνεια του ποδός, η οποία συχνά επεκτείνεται πάνω από τις αρθρώσεις των δακτύλων (π.χ. από αλλεργιογόνα επεξεργασίας δερμάτων). Δεν είναι σπάνια η

ΑΔΕ των ποδιών σε παιδιά από παπούτσια (αλλεργιογόνα δερμάτων, ελαστικά και συστατικά κόλλας), από κάλτσες, από φυτά, αλλά και από φαρμακευτικά προϊόντα.

Ως κάποια αντιπροσωπευτικά παραδείγματα της **ΑΔΕ των βλεννογόνων** θα μπορούσαν να αναφερθούν οι αντιδράσεις σε συστατικά, που βρίσκονται σε οδοντόπαστες, όπως η κινναμωμική αλδεΐδη ή σε στοματικά διαλύματα, τα οποία μερικές φορές δημιουργούν περιστοματικές εκδηλώσεις ή στα χείλη, χωρίς όμως ενδοστοματικές εκδηλώσεις. Κλινικές εκδηλώσεις της ΑΔΕ των βλεννογόνων μπορεί να αποτελούν λειχηνοειδείς αντιδράσεις π.χ. από οδοντιατρικά υλικά (dental materials) καθώς και η κνίδωση προκαλούμενη από ελαστικά προφυλακτικά, τροφές κ.ά.

Ακόμη σπανιότερες είναι **οι εκδηλώσεις ΑΔΕ οφειλόμενες σε εσωτερική έκθεση στο αλλεργιογόνο**, όπως σε ορισμένες τροφές ή σε περιπτώσεις μεταλλικών ορθοπεδικών ενδοπροθέσεων ή βηματοδοτών και κυρίως στα φάρμακα (115, 116). Για τις τροφές δεν υπάρχουν σαφείς αποδείξεις, αλλά συνιστάται η αποφυγή ύποπτων τροφών σε επιμένουσες ΑΔΕ, αν και το όφελος είναι αμφιλεγόμενο. Οι μεταλλικές ενδοπροθέσεις μπορεί να προκαλέσουν συστηματική ενεργοποίηση ΑΔΕ σε ευαισθητοποιημένους στο νικέλιο, παρότι υπάρχουν και αντίθετες απόψεις (117).

Εξαιρετικά ενδιαφέρον είναι επίσης, ότι η ενδομυϊκή παροχή μικρών ποσών αλλεργιογόνων, είναι σχετικά απίθανο να προκαλέσει γενικευμένη δερματική αντίδραση. Έχει δειχθεί ότι σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% ατόμων με γνωστή αλλεργία στη θιμεροσάλη, μπορούν ασφαλώς να εμβολιαστούν ενδομυϊκώς με εμβόλια τα οποία περιέχουν θιμεροσάλη. Το μικρό ποσοστό που ανέπτυξε αντίδραση στην περιοχή του εμβολιασμού ήταν περισσότερο αποτέλεσμα επιμόλυνσης της περιοχής (118). Η συνηθέστερη αιτία ΑΔΕ από φάρμακα, είναι η ευαισθητοποίηση

από τοπική χρήση αντιβιοτικών σε κρέμες ή αλοιφές (αμιγείς π.χ. φουσιδικό οξύ, κετοκοναζόλη, ή σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή ή και αντισταμινικά ).

Επίσης δεν πρέπει να παραβλέπεται η συστηματική επενεργοποίηση της αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής, κατά την οποία το αλλεργιογόνο αρχικά ευαισθητοποίησε το άτομο και προκάλεσε ΑΔΕ, αλλά η οποία στη συνέχεια υποχώρησε και δεν υποτροπίασε. Η νέα είσοδος του όμως στον οργανισμό από άλλες οδούς παρακάμπτοντας το δέρμα, όπως π.χ. σε λήψη φαρμάκων, μπορεί να οδηγήσει σε συστηματικές αντιδράσεις (119). Στην περίπτωση που προκαλείται από συστηματική χρήση φαρμάκων, έχει προταθεί η χρήση του όρου «συμμετρικό εξάνθημα παρατριμματικών περιοχών και πτυχών σχετιζόμενο με φάρμακα» (Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema-SDRIFE) (119).

#### **Διασταυρούμενη ευαισθησία**

Πολλές φορές, κι ενώ ο ασθενής αποφεύγει το υπεύθυνο αλλεργιογόνο, μπορεί η δερματίτιδα να επιμένει, διότι μπορεί να έρχεται σε επαφή με αλλά συγγενή χημικά αλλεργιογόνα. Συγκεκριμένα οι συγγενείς χημικές ουσίες ενεργοποιούν ήδη ευαισθητοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα (121). Τέτοιο παράδειγμα ασθενών, αποτελούν οι ευαισθητοποιημένοι στην παραφαινυλενοδιαμίνη, οι οποίοι μπορεί να αντιδράσουν όταν έρθουν σε επαφή με φάρμακα της λεγόμενης παρα-ομάδας (όπως σουλφοναμίδες, σουλφόνες, βενζοκαΐνη), αλλά και με μη φαρμακευτικά προϊόντα (όπως εποξεικές κόλλες, μαύρο ελαστικό). Άλλο γνωστό παράδειγμα αποτελεί η διασταυρούμενη ευαισθησία με το νικέλιο και το παλλάδιο (121).

## 1.10 Διάγνωση της ΑΔΕ – Δερματικές δοκιμασίες (Patch Tests)

Η διάγνωση της ΑΔΕ βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, τη φυσική εξέταση και την πραγματοποίηση δερματικών δοκιμασιών (patch tests) και άλλων δοκιμασιών (4). Το ιστορικό, η φυσική εξέταση και η ιστολογία δεν είναι παθογνωμονικά. Ιδιαίτερα η ιστολογική εξέταση μας βοηθάει κυρίως στο να διαφοροδιαγνώσουμε άλλες παθήσεις όπως π.χ. ψωρίαση. Σε όλες τις τυπικές ή άτυπες δερματίτιδες, τα patch tests είναι το μόνο μέσο για την ακριβή επιβεβαίωση μιας ΑΔΕ.

Η διενέργεια των patch tests παραμένει η μόνη αξιόπιστη και χρήσιμη μέθοδος για τη διάγνωση της ΑΔΕ. Η θετική αντίδραση στα άρτια προετοιμασμένα και εφαρμοσμένα patch tests επιβεβαιώνει ότι το άτομο είναι ευαισθητοποιημένο στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο (32). Χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα της μελέτης του Kieffer, στην οποία 46% ασθενών με δερματίτιδα, κλινικά αποδιδόμενη σε ευαισθητοποίηση στο νικέλιο, αποδείχθηκε στην πραγματικότητα ότι δεν οφειλόταν σε αυτό (120).

Τα patch tests είναι μια δοκιμασία πρόκλησης-αναπαραγωγής της δερματίτιδας σε μικρογραφία που, όταν είναι θετικά, μας δείχνουν ότι ο υπό έρευνα ασθενής είναι ευαίσθητος στο συγκεκριμένο αλλεργιογόνο και απομένει να αποδείξουμε, αν αυτό είναι πράγματι και η αιτία της δερματίτιδας για την οποία τον εξετάζουμε. Οι ασθενείς πριν τη διενέργεια των δερματικών δοκιμασιών πρέπει να ενημερώνονται αναλυτικά για τη διαδικασία τόσο προφορικά όσο και γραπτά (βλ. φύλλο πληροφοριών σελ 38) (121) και να εξασφαλίζεται η συνεργασία τους μέχρι την τελική διάγνωση. Ο ιατρός πρέπει να αποφασίσει για το ποια αλλεργιογόνα θα εξετάσει με βάση την επαγγελματική ενασχόληση και τις συνήθειες του ασθενούς, αλλά και με την προσεκτική λήψη του ιστορικού. Θεωρητικά για την απόλυτη

κάλυψη των πιθανών αλλεργιογόνων θα έπρεπε να χρησιμοποιηθούν όλα τα γνωστά αλλεργιογόνα, πράγμα το οποίο είναι πρακτικά αδύνατο.

Για το λόγο αυτό έχουν δημιουργηθεί σειρές αλλεργιογόνων στοχεύοντας στην κάλυψη των συχνότερα εμπλεκόμενων αλλεργιογόνων. Ενδεικτικά αναφέρεται η Ευρωπαϊκή σειρά, η οποία αποτελείται από 26 αλλεργιογόνα και μείγματα μαζί και χρησιμοποιείται ευρέως στις ευρωπαϊκές χώρες σύμφωνα με την πρόταση της European Society of Contact Dermatitis (ESCD) και της European Environmental Contact Dermatitis Research Group (EECDRG) (βλέπε πίνακα I), καθώς και η σειρά των TRUE tests, η οποία αποτελείται από 24 αλλεργιογόνα και χρησιμοποιείται ευρύτερα στην Αμερική (βλ. πίνακα II). Παρόλα αυτά οι υπάρχουσες έτοιμες σειρές αλλεργιογόνων (της TROLAB, LOFARMA, CHEMOTECHNIQUE) δεν μπορούν να καλύψουν το σύνολο των ύποπτων αλλεργιογόνων και συχνά είμαστε αναγκασμένοι να χρησιμοποιήσουμε ουσίες και σκευάσματα που φέρει μαζί του ο άρρωστος, τα οποία πρέπει να μελετήσουμε ενδελεχώς.

**Πίνακας I:** Ευρωπαϊκή σειρά αλλεργιογόνων

<b>Ευρωπαϊκή σειρά αλλεργιογόνων</b> (πρόταση της ESCD και EEC DRG )	
<b>Ουσία</b>	<b>Πυκνότητα % σε petrolatum</b>
- Potassium dichromate	0.5
- 4-Phenylenediamine base	1.0
- Thiuram mix	1.0
- Tetramethylthiuram monosulfide (TMTM)	0.25
- Tetramethylthiuram disulfide (TMTD)	0.25
- Tetraethylthiuram disulfide (TETD)	0.25
- Dipentamethylenethiuram disulfide (PTD)	0.25
- Neomycin sulphate	20.0
- Cobalt chloride	1.0
- Benzocaine	5.0
- Nickel sulphate	5.0
- Clioquinol	5.0
- Colophonium	20.0
- Parabens	16.0
- Methyl-4-hydroxybenzoate	4.0
- Ethyl-4-hydroxybenzoate	4.0
- Propyl-4-hydroxybenzoate	4.0
- Butyl-4-hydroxybenzoate	4.0
- N-Isopropyl-N-phenyl-4-phenylenediamine	0.1
- Lanolin alcohol	30.0
- Mercapto mix	2.0
- N-Cyclohexylbenzothiazyl sulfonamide	0.5
- Mercaptobenzothiazole	0.5
- Dibenzothiazyl disulfide	0.5
- Morpholinylmercaptobenzothiazole	0.5
- Epoxy resin	1.0
- Myroxylon pereirae resin	25.0
- 4-tert-Butylphenol formaldehyde resin	1.0
- Mercaptobenzothiazole (MBT)	2.0
- Formaldehyde	1.0*
- Fragrance mix	8.0**
- Cinnamic alcohol	1.0
- Cinnamic aldehyde	1.0
- Hydroxycitronellal	1.0
- α-Amylcinnamic aldehyde	1.0
- Geraniol	1.0
- Eugenol	1.0
- Isoeugenol	1.0
- Oakmoss absolute	1.0
- Sesquiterpene lactone mix	0.1
- Alantolactone	0.033
- Dehydrocostus lactone + Costunolide	0.067
- Quaternium-15 (Dowicil 200)	1.0
- Primin	0.01
- Cl + Me-isothiazolinone (Kathon CG, 100p.p.m)	0.01*
- Budesonide	0.01
- Tixocortol pivalate	0.1
- Methyl dibromo glutaronitrile	0.5

\* σε νερό

\*\*γαλακτωματοποιητής: Sorbitan sesquioleate 5%

Πίνακας II: Αλλεργιογόνα των TRUE tests

Αλλεργιογόνα των TRUE tests			
Panel 1		Panel 2	
Patch allergen	Micrograms/cm <sup>2</sup>	Patch allergen	Micrograms/cm <sup>2</sup>
1. Nickel sulphate	200	13. P-Tert-Butylphenol Formaldehyde Resin	50
2. Wool alcohols	1000	14. Paraben mix	1000
3. Neomycin sulphate	230	15. Carba mix	250
4. Potassium dichromate	23	16. Black rubber mix	75
5. Caine mix	630	17. Cl+Me-Isothiazolinone (Kathon CG)	4
6. Fragrance mix	430	18. Quaternium-15	100
7. Colophony	850	19. Mercaptobenzothiazole	75
8. Epoxy resin	50	20. p-Phenylenediamine	90
9. Quinoline mix	190	21. Formaldehyde (N-hydroxy- methyl succinimide)	180
10. Balsam of Peru	800	22. Mercapto mix	75
11. Ethylenediamine Dihydrochloride	50	23. Thiomersal	8
12. Cobalt chloride	20	24. Thiuram mix	25

Οι ύποπτες χημικές ουσίες, σε μια προκαθορισμένη συγκέντρωση και με κατάλληλο έκδοχο (συνήθως petrolatum), τοποθετούνται σε έναν λεπτό δίσκο από αλουμίνιο (TROLAB) ή πλαστικό (CHEMOTECHNIQUE), ο οποίος στην άλλη του όψη είναι προσαρτημένος με μία αυτοκόλλητη ταινία. Πριν την απομάκρυνση του προστατευτικού χαρτιού, πρέπει να αριθμήσουμε τους δίσκους, όπως θα τοποθετηθούν τα αλλεργιογόνα με τη σειρά ή και να σημειώσουμε στο επάνω μέρος από μια δεκάδα τα αντίστοιχα νούμερα π.χ. 1-6,11-16, κ.λπ., για τη σωστή ανάγνωσή τους μετά την επικόλληση.

Κατά την πρώτη μέρα, φορώντας γάντια βινυλίου, τοποθετούμε τα επιλεγμένα αλλεργιογόνα σε μικρούς δίσκους από αλουμίνιο (Finn chambers της TROLAB) εσωτερικής διαμέτρου 8 mm ή από πλαστικό αρχίζοντας από τη δεξιά επάνω γωνία. Εν συνεχεία ακολουθεί η τοποθέτηση των αλλεργιογόνων στο δέρμα με συχνότερη θέση το άνω μέρος της ράχης. Κατά την επικόλληση προσπαθούμε να βρούμε κάποιο(-α) σημείο(-α) στην πλάτη του ασθενούς π.χ. σπίλους και τοποθετούμε τις ταινίες σε μια



γνωστή σχέση-απόσταση την οποία και καταγράφουμε στο φύλλο των patch tests. Έτσι χρησιμοποιώντας τον ειδικό πλαστικό οδηγό κατά την ανάγνωση, μπορούμε να προσδιορίζουμε την ακριβή θέση των αντιδράσεων σε περίπτωση που έχουν σβηστεί οι γραμμές των μαρκαδίων με τις οποίες οριοθετούμε τις ταινίες με τα αλλεργιογόνα (Bassioukas K. submitted). Η περιοχή που θα τοποθετηθούν οι ταινίες πρέπει να προετοιμαστεί κατάλληλα, ώστε να κολλήσουν καλά, αποφεύγοντας όμως σαπούνια ή διαλύτες. Συχνά ενισχύουμε την επικόλληση με ακρυλικούς λευκοπλάστες (π.χ. Leukosilk) για να μην ξεκολλήσουν οι ταινίες σε υπερκινητικούς ασθενείς και σε παιδιά.

Ο ασθενής παραμένει συνήθως για 48 ώρες με τα αλλεργιογόνα κολλημένα, οπότε και επανέρχεται για το δεύτερο βήμα (Day 2/ D2). Αφαιρούμε τις ταινίες με προσοχή και σημειώνουμε με ανεξίτηλο μαρκαδίο, που σπάνια προκαλεί αντιδράσεις, το περίγραμμα αλλά και οριζοντίως και καθέτως τις θέσεις των αλλεργιογόνων (119).

Μετά από 30 λεπτά γίνεται η πρώτη ανάγνωση των αντιδράσεων σύμφωνα με την πρόταση της ICDRG (132):

-	αρνητική αντίδραση
?+	αμφίβολη αντίδραση (ελαφρό- μη ψηλαφητό ερύθημα)
+	ασθενής θετική αντίδραση (ερύθημα, διήθηση, βλατίδες)
++	έντονη θετική αντίδραση (ερύθημα, διήθηση, βλατίδες και φυσαλίδες)
+++	πολύ έντονη θετική αντίδραση (ελκωτική ή πομφολυγώδης)
IR	ερεθιστική αντίδραση διαφόρων τύπων
NT	μη δοκιμασθείσα ουσία (not tested)

Ο ασθενής θα προσέλθει για επανεκτίμηση στις 72 ώρες (D3) ή καλύτερα στις 96 ώρες (D4). Τα αποτελέσματα των αναγνώσεων όλων των ημερών θα καταγραφούν προσεκτικά στο κατάλληλο φύλλο Patch Tests και ακολούθως θα γίνει η ερμηνεία και η κλινική συσχέτιση (βλέπε Φύλλο Patch Tests σελ. 39) (121).

**ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΓΙΑ ΤΑ PATCH TESTS (121)**

Η δερματική πάθηση για την οποία μας επισκεφθήκατε μπορεί να σχετίζεται με επαφή με ουσίες από το περιβάλλον σας. Αυτές τις χημικές ουσίες τις ονομάζουμε αλλεργιογόνα γιατί προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις συνήθως στα σημεία επαφής με το δέρμα. Οι ουσίες αυτές είναι χιλιάδες αλλά αυτές που είναι συχνότερες είναι λίγες δεκάδες και βρίσκονται σε κοσμήματα, μέταλλα, καλλυντικά, αρώματα, βαφές, βιομηχανικά χημικά, ελαστικά αλλά και σε φάρμακα (π.χ. κορτιζόνη) που σας δίνουμε εμείς οι γιατροί, για να θεραπεύσουμε τη δερματίτιδα ή άλλες παθήσεις.

Ο μόνος τρόπος, για να αποδείξουμε αυτή την υποψία, είναι να κάνουμε ειδικές δερματικές δοκιμασίες (Patch tests) για τις οποίες απαιτείται χρόνος μιας εβδομάδας, ως εξής:

Τη Δευτέρα σε ορισμένη ώρα που θα σας πει ο γιατρός σας θα τοποθετηθούν στην πλάτη σας οι ύποπτες ουσίες, όπως θα φανεί από το ιστορικό σας και θα επικολληθούν με λευκοπλάστη. Προσοχή! Στην περίπτωση που ο γιατρός σας υποψιάζεται κάποια άμεση αντίδραση (κνίδωση) πρέπει να παραμείνετε για 20-30 λεπτά, για να δει αν υπάρχει τοπική αντίδραση. Σε αυτή τη θέση οι ουσίες πρέπει να παραμείνουν 48 ώρες. Αυτό το διάστημα και ως την τελική ανάγνωση δεν πρέπει να βρέξετε την περιοχή και να αποφύγετε, επίσης, τις ασκήσεις ή εργασίες που μπορεί να αποκολλήσουν τις ταινίες ή να προκαλέσουν υπεριδρωσία. Αν σε αυτή την περίοδο νοιώσετε έντονη φαγούρα, καλό είναι να αφαιρέσετε με ψαλίδι μόνο το μέρος που σας προκάλεσε κνησμό ή κάψιμο. Εάν υπάρχει πρόβλημα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας. Εάν σε κάποια περιοχή ξεκολλήσουν οι ταινίες ξανακολλήστε με υφασμάτινο ακρυλικό λευκοπλάστη (π.χ. Dugaroie 3M). Την Τετάρτη σε ορισμένη ώρα θα αφαιρεθούν οι ταινίες από την πλάτη σας, θα σημειωθούν με μαρκαδόρο οι θέσεις των ουσιών και σε 30 λεπτά θα γίνει η πρώτη ανάγνωση. Για να αποφύγετε το βάνισμο από το μαρκαδόρο, χρησιμοποιήστε ένα σκουρόχρωμο φανελάκι. Σε αυτή τη φάση ή και την Παρασκευή μπορεί ανάλογα με τις αντιδράσεις να προστεθούν και άλλες ειδικότερες ουσίες για λεπτομερέστερο έλεγχο, οπότε μπορεί να αυξηθεί ο χρόνος παρακολούθησης. Την Παρασκευή θα γίνει η τελική ανάγνωση των αποτελεσμάτων, ενώ σπάνια μπορεί να χρειαστεί και μια ακόμα συνάντηση την επόμενη Δευτέρα.

Σημειώστε ότι:

- Τα δικά σας ύποπτα υλικά με τα αντίστοιχα δοχεία ή σωληνάκια ή στοιχεία σχετικά με το εμπορικό ή χημικό τους όνομα πρέπει να προσκομιστούν στο Εργαστήριο μας μια εβδομάδα πριν, για να ερευνηθούν και να προετοιμαστούν ανάλογα.
- Ο χρόνος που απαιτείται στην πρώτη επίσκεψη είναι περίπου μια ώρα, στη δεύτερη 50 λεπτά και στην τρίτη 30 λεπτά (έως και μία ώρα μερικές φορές).
- Για την επιβεβαίωση αναγνώρισης νέων αλλεργιογόνων μπορεί να χρειαστεί να τοποθετηθούν και ουσίες που δεν είναι άμεσα σχετιζόμενες με το δικό σας πρόβλημα. - Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε τοπικά ή συστηματικά φάρμακα (π.χ. κορτιζόνη) πριν ή κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών. Ο γιατρός θα σας πει ποια δεν πειράζουν.
- Αποφύγετε την ηλιοθεραπεία πριν και κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών ως και τα στενά εσώρουχα (π.χ. στηθόδεσμο).
- Αναφέρατε, αν είστε έγκυος και σε ποια φάση της περιόδου βρίσκεστε.
- Έχετε μαζί σας ένα τηλέφωνο ανάγκης.
- Σπάνια οι δοκιμασίες αυτές προκαλούν βλάβες στο δέρμα, όπως ουλές ή αχρωμία ή άλλες τοπικές ή συστηματικές αντιδράσεις.
- Ρωτήστε ο,τιδήποτε δεν έχετε καταλάβει.

Στο τέλος ο γιατρός θα σας πει τα αποτελέσματα των δοκιμασιών και θα συζητήσετε τη σχέση τους με την πάθηση σας. Εάν οι δοκιμασίες είναι θετικές και αποκαλύφθηκαν κάποιες υπεύθυνες ουσίες, η αποφυγή επαφής με αυτές είναι η θεραπεία.

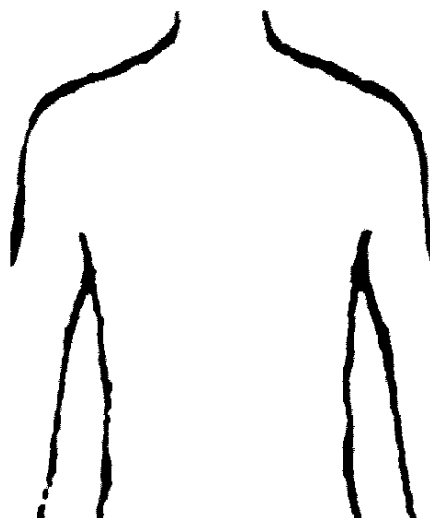
Φεύγοντας ζητήστε γραπτές οδηγίες σχετικά με τις ουσίες στις οποίες βρεθήκατε ευαίσθητοποιημένη (-ος). Εάν δεν υπάρχει ένα σαφές συμπέρασμα, έχετε υπομονή να προχωρήσετε ψάχνοντας έτσι όπως θα συναποφασίσετε με το γιατρό σας.

ο/η υπεύθυνος γιατρός τηλ.:

ο/η υπεύθυνος τεχνικός τηλ.:

<b>Φύλλο Patch Tests (121)</b>							
<b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:</b>				<b>A.M.:</b>			
<b>ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ (-ΤΑ):</b>							
<b>ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΡΤ:</b>							
<b>ΣΕΙΡΕΣ: E-S</b>							
A/A	Αλλεργιογόνο	Ανάγνωση				Ερμηνεία	Κλινική συσχέτιση
1		1η	2η	3η	άλλη		
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							



**ΣΥΜΒΟΛΑ**

Μορφολογία	Ερμηνεία	Συσχέτιση
-	αρνητική	παρούσα
+/- ή ?+	αμφίβολη	(current)
+	{	παλιά
++		(past)
+++		ανεξήγητη (unexplained)
IR	ερεθιστική	μερική
NT	not tested	(partial)

Θέσεις εφαρμογής αλλεργιογόνων  
(Καταγραφή πιθανών σημείων συσχέτισης)

Παρά τις υπάρχουσες στάνταρτ σειρές, αυτές δεν μπορούν να καλύψουν το ευρύ φάσμα των αλλεργιογόνων, αν αναλογιστούμε ότι υπάρχουν περισσότερα από 3700 δυνητικά αλλεργιογόνα στο περιβάλλον. Το ιατρικό προσωπικό με στόχο την ανεύρεση των υπεύθυνων αλλεργιογόνων πρέπει να είναι προετοιμασμένο για την πραγματοποίηση περισσότερων ή και άλλων δερματικών δοκιμασιών, εφόσον είναι πιθανό τα υπεύθυνα αλλεργιογόνα να μη βρίσκονται στις αρχικές στάνταρτ σειρές που θα χρησιμοποιηθούν ή να μην προκαλούν αντίδραση ή να βρίσκονται σε προϊόντα που χρησιμοποιεί ο ασθενής (122).

Όπως η κάθε *in vivo* δοκιμασία, έτσι και τα patch tests πρέπει να ερμηνεύονται σωστά σε σχέση με το ιστορικό και την κλινική εξέταση ως και άλλα ευρήματα. Μια πρώτη εκδοχή, την οποία πρέπει να έχουμε κατά νου, είναι ότι όταν κάποιο αλλεργιογόνο έχει προκαλέσει αντιδράσεις σε ένα δεδομένο ασθενή, δεν μπορεί να θεωρηθεί αυτομάτως και ως αιτία μιας συγκεκριμένης ΑΔΕ. Η ισχυρή πεποίθηση του ιατρού ότι κάποιο αλλεργιογόνο είναι υπεύθυνο για την έκλυση της ΑΔΕ, πριν την πραγματοποίηση των δερματικών δοκιμασιών, μπορεί να αποδειχθεί λαθεμένη για τον ασθενή, αλλά και απογοητευτική σε περίπτωση που αυτή δεν επιβεβαιωθεί (123).

### **Ψευδείς αντιδράσεις**

Οι ερευνητές που διενεργούν patch tests θα πρέπει να είναι προετοιμασμένοι για την πιθανή εμφάνιση ψευδώς-θετικών (false-positive) και ψευδώς-αρνητικών (false-negative) αντιδράσεων. Ψευδώς θετικές αντιδράσεις οφειλόμενες είτε σε ερεθιστικές συγκεντρώσεις είτε σε άτομα με σύνδρομο διεγερμένου δέρματος (excited skin syndrome) έχουν τύχει ιδιαίτερης προσοχής στη βιβλιογραφία (124).

Στις σημαντικότερες αιτίες των **ψευδών θετικών αντιδράσεων** των patch tests περιλαμβάνονται:

- η υψηλή συγκέντρωση του αλλεργιογόνου,
- η ύπαρξη μη κεκαθαμένων ουσιών,
- η ύπαρξη ερεθιστικού εκδόχου ή πτητικού διαλύτη και ερεθιστικού ιζήματος,
- η μετατροπή του αλλεργιογόνου σε ερεθιστικό,
- ασθενείς με δερμογραφισμό,
- η υψηλή θερμοκρασία δέρματος
- η τοποθέτηση μεγάλης ποσότητας αλλεργιογόνου, καθώς και
- η άνιση διασπορά του αλλεργιογόνου (121).

Στις αιτίες των **ψευδών αρνητικών αντιδράσεων** των patch tests συμπεριλαμβάνονται:

- η πολύ χαμηλή συγκέντρωση του αλλεργιογόνου,
- η χρήση ανεπαρκούς ποσότητας στις δοκιμασίες,
- η πρόωμη ανάγνωση,
- προηγούμενη χρήση κορτικοστεροειδών στη θέση των δοκιμασιών,
- η δέσμευση ή αποδόμηση του αλλεργιογόνου
- η κακή επικόλληση των ταινιών (121).

Παρά το γεγονός ότι είναι γνωστό ότι το 70 με 80% των ασθενών με ΑΔΕ μπορούν να διαγνωστούν με τη χρήση σειρών screening όπως η TRUE Tests (Kabi Pharmacia Service A/S, Hillerød, Denmark), εντούτοις η άποψη αυτή έχει πρόσφατα αμφισβητηθεί. Με περισσότερα από 3700 δυνητικά αλλεργιογόνα, 24 αρνητικές αντιδράσεις μπορεί απλώς να υποδεικνύουν ότι τα πιθανά αλλεργιογόνα δεν εξετάστηκαν. Αυτό είναι ένα ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο, όταν εξετάζονται μόνο συγκεκριμένες περιορισμένες σειρές αλλεργιογόνων. Σε μια ανάλυση της North

American Contact Dermatitis Group (NACDG) την περίοδο 1994–1996 με στοιχεία 3120 ασθενών, βρέθηκε ότι 62% είχαν τουλάχιστον μια θετική αντίδραση σε ένα αλλεργιογόνο των TRUE Tests. Ωστόσο με αύξηση του αριθμού των αλλεργιογόνων από 23 σε 50, εντοπίστηκαν επιπλέον θετικές αντιδράσεις σε ακόμη 31% του εξεταζόμενου πληθυσμού (125).

Παρόλα αυτά, για να μεγιστοποιηθούν οι πιθανότητες αποκάλυψης υπεύθυνων αλλεργιογόνων, οι εξετάζοντες ιατροί πρέπει να χρησιμοποιούν αλλεργιογόνα πέραν των στάνταρτ σειρών. Στην περίπτωση των αλλεργιογόνων των αρωμάτων, οι Larsen et al. (126) βρήκαν ότι με την προσθήκη του φυσικού μείγματος από 2% γιασεμί (jasmine), 2% έλαιο του ιλάνγκ (ylang oil), 2% νάρκισσο (narcissus), 2% έλαιο σανδαλόξυλου (sandalwood oil) και 2% έλαιο δυόσμου (spearmint oil) αυξήθηκε η ευαισθησία ανίχνευσης αλλεργίας σε αρώματα στο 95% από το 81% που ανιχνευόταν χρησιμοποιώντας μόνο τα στάνταρτ αλλεργιογόνα, δηλαδή ορισμένο μικρότερο μείγμα αρωμάτων και βάλσαμο του Περού.

### **1.10.1 Patch Tests στα παιδιά**

Η διενέργεια δερματικών δοκιμασιών ενδείκνυται όχι μόνο όταν θέλουμε να επιβεβαιώσουμε μία ΑΔΕ, αλλά επίσης στα πλαίσια της διαφοροδιάγνωσης όλων των δερματίτιδων καθώς και άλλων παθήσεων, που εμφανίζουν ερύθημα, οίδημα, φυσαλίδες, πομφόλυγες και βλατίδες όπως π.χ. σε πιθανή ψωρίαση, μυκητιάσεις κ.ά. Ειδικότερα σε περιπτώσεις ατοπικών με εμμένον έκζεμα σε ειδικές θέσεις, όπως στα χέρια, στα πόδια και περιστοματικά (69, 128) καθώς και στην περιοχή του ομφαλού (90), οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει απαραίτητως να ελέγχονται όταν παρουσιάζουν πολλές άτυπες εξάρσεις και υφέσεις, ή όταν εμφανίζουν ασύμμετρες βλάβες (128).

Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι οι δερματικές δοκιμασίες στα παιδιά είναι ασφαλείς (58,64,129,130), ενώ τα κυριότερα προβλήματα που

παραμένουν είναι τεχνικά λόγω της μικρής επιφάνειας εφαρμογής των αλλεργιογόνων (64), η υπερκινητικότητα (η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια επαφής με το δέρμα κάποιου από τα αλλεργιογόνα), κυρίως σε νεότερα παιδιά (128), καθώς και η απροθυμία ορισμένων γονιών να επιτρέψουν την πραγματοποίηση των δερματικών δοκιμασιών (109, 128). Ο Mallory (131) δίνει τις παρακάτω οδηγίες για την διενέργεια των δερματικών δοκιμασιών στα παιδιά:

- Διενέργεια των δερματικών δοκιμασιών σε περισσότερες συνεδρίες εάν η περιοχή εξέτασης είναι πολύ μικρή.
- Σε περίπτωση που τα αυτοκόλλητα ξεκολλήσουν, θα πρέπει οι γονείς να το αναφέρουν και να είναι ενήμεροι να μην τα εφαρμόσουν ξανά.
- Είναι πιθανώς απαραίτητη η χρήση ενός ισχυρότερου αυτοκόλλητου σε σχέση με το σύνθητες, αν και αυτό μπορεί να αποβεί ερεθιστικό (58).
- Η εφαρμογή θα πρέπει να πραγματοποιείται το γρηγορότερο δυνατό, ενώ η προσοχή του παιδιού αποσπάται.
- Να πραγματοποιείται ένα σχεδιάγραμμα των αλλεργιογόνων που εφαρμόστηκαν, όπως και στους ενήλικες .
- Να είναι ενήμεροι οι γονείς για τις διαδικασίες των δοκιμασιών, καθώς και για τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν, ώστε να βελτιστοποιηθούν οι συνθήκες πραγματοποίησης των δοκιμασιών (χορήγηση φύλλου οδηγιών για δερματικές δοκιμασίες στην πρώτη επίσκεψη).

Η συγκέντρωση των αλλεργιογόνων στα παιδιά έχει συζητηθεί λεπτομερώς στη βιβλιογραφία. Κάποιοι συγγραφείς έχουν προτείνει χαμηλότερες συγκεντρώσεις (84,91), ειδικά όσον αφορά αλλεργιογόνα όπως το νικέλιο και τη φορμαλδεΰδη (26,133), τα υδραργυρούχα (129), το διχρωμικό κάλιο, τη μερκαπτοβενζοθειαζόλη και το μείγμα θειουραμών (80). Ανοιχτό παραμένει το ερώτημα, όσον αφορά τη

συγκέντρωση 0.1% του γλωριούχου βενζαλκωνίου, συγκέντρωση η οποία χρησιμοποιείται στα patch tests, για το αν προκαλεί θετική ή ψευδώς θετική αντίδραση (ΕΔΕ). Προβλήματα ερεθισμού έχουν αναφερθεί κυρίως σε άτομα νεαρότερης ηλικίας (58, 61, 74, 110). Πρόσφατα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι ίδιες συγκεντρώσεις των αλλεργιογόνων θα μπορούν να χρησιμοποιούνται όπως και στους ενήλικες (60,63,73,81,89,134). Σε αμφίβολες περιπτώσεις ερεθιστικών αντιδράσεων προτείνεται να επανεξετάζουμε τον ασθενή με μικρότερες συγκεντρώσεις (90). Επιπλέον, όπως και με τις δερματικές δοκιμασίες στους ενήλικες, μπορούν να σημειωθούν ψευδώς θετικές και ψευδώς αρνητικές αντιδράσεις με πιθανώς περισσότερες ψευδώς θετικές αποδιδόμενες σε ΕΔΕ (77, 83).

### **1.11 Photo patch tests**

Μια άλλη κατηγορία patch tests αποτελούν τα photo patch tests, τα οποία χρησιμοποιούνται στη διάγνωση της φωτοαλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής. Στη μέθοδο αυτή, πέραν των κλασικών σειρών, δοκιμάζονται και τα φωτοαλλεργιογόνα.

Το κύριο χαρακτηριστικό της είναι η ακτινοβολία των θέσεων των φωτοαλλεργιογόνων με UVA και UVB. Της ακτινοβολίας προηγείται η δοκιμασία ελέγχου της ελάχιστης ερυθματογόνου δόσης (Minimal Erythema Dose-MED). Η ανάγνωση των δοκιμασιών θα πραγματοποιηθεί σε συγκεκριμένα χρονικά διαστήματα πριν και μετά την ακτινοβολία, όπως και στα κλασικά patch tests. Ως θετική φωτοαλλεργική δοκιμασία καταγράφεται η αντίδραση που παρατηρείται μόνο στη θέση που ακτινοβολήθηκε. Κατά τη διενέργεια αυτών των δοκιμασιών πρέπει να υπάρχει προφύλαξη των φωτοαλλεργιογόνων από το φως (127).



## 1.12 Άλλες δερματικές δοκιμασίες

Όταν δεν αποδίδουν τα patch tests κι έχουμε έντονη υποψία ΑΔΕ προβαίνουμε και σε άλλες δερματικές δοκιμασίες. Τέτοιες είναι:

- οι ανοιχτές δοκιμασίες (open tests), με τη διαφοροποίηση από τα patch tests ότι οι ουσίες δεν κλείνονται με ταινίες και προσφέρουν τη δυνατότητα ελέγχου πιθανών κνιδωτικών αντιδράσεων στην αρχή,
- οι επαναλαμβανόμενες ανοιχτές εφαρμογές (Repeated Open Application Tests-ROATs), στις οποίες πραγματοποιείται επαναλαμβανόμενη εφαρμογή 0,1-0,5 ml της υπό έλεγχο ουσίας, πρωί-βράδυ μέχρι να εμφανιστεί η δερματίτιδα, έως περίπου μία εβδομάδα,
- οι δοκιμασίες χρήσης (usage tests), όπου πραγματοποιείται προσπάθεια εξομοίωσης της χρήσης των πιθανών αλλεργιογόνων ουσιών, όπως από τον ασθενή,
- η δοκιμασία τριβής (rub test), με αρχική εφαρμογή σε υγιές δέρμα και στη συνέχεια σε βεβλαμμένο δέρμα,
- η δοκιμασία ευαισθησίας του δέρματος (skin sensitivity test) ή δοκιμασία επάλειψης (dab test), κατά την οποία 0,5 ml από τη δοκιμαζόμενη ουσία εφαρμόζεται στην οπισθοωτιαία περιοχή σε έκταση 2x2cm, και αφού παραμείνει ανοιχτή 24 ώρες, πραγματοποιείται η ανάγνωσή της σε τακτά χρονικά διαστήματα,
- το strip patch test (SPT), με εφαρμογή των ουσιών στο δέρμα μετά την αποκόλληση των επιπολής στοιβάδων της κερατίνης,

- οι ημανοιχτές δοκιμασίες, όπου αρχικά παραμένει η ουσία ανοιχτή δίνοντας τη δυνατότητα ελέγχου ερεθιστικών ή κνιδωτικών αντιδράσεων και στη συνέχεια ακολουθεί η κάλυψη της ουσίας,
- οι δοκιμασίες νυγμού (skin prick tests-SPTs) και σκαριφισμού (skin scratch tests-SSTs),
- οι ενδοδερμικές δοκιμασίες (intradermal tests-IDTs),
- τα patch tests στους βλεννογόνους, καθώς και
- οι in vitro εξετάσεις, όπως η δοκιμασία μεταμόρφωσης των λεμφοκυττάρων, και άλλες που γίνονται για ερευνητικούς σκοπούς.

### 1.13 Αντιμετώπιση της ΑΔΕ

Η θεραπεία της ΑΔΕ έγκειται στην αναγνώριση των αιτίων της και την προσεκτική ενημέρωση του ασθενούς για την αποφυγή των υπεύθυνων αλλεργιογόνων, καθώς και για τις πιθανές διασταυρούμενες αντιδράσεις με άλλα αλλεργιογόνα (cross reactions). Δυστυχώς, τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους θεράποντες, τα αλλεργιογόνα συχνά ως χημικά συστατικά δε σημειώνονται στο προϊόν, παρότι αυτό είναι υποχρεωτικό. Αλλεργιογόνα σχετιζόμενα με μέταλλα, ελαστικά και υφάσματα είναι λίγα από τα παραδείγματα αυτά. Επίσης μπορεί το αλλεργιογόνο να σημαίνεται ελλιπώς καθώς και με συνώνυμα ή κωδικούς που πρέπει να γνωρίζουν οι ιατροί. Συμβουλευόντας τους ασθενείς για τις αντιδράσεις σε αυτές τις ουσίες οι θεράποντες πρέπει να παρέχουν πληροφόρηση για το είδος των προϊόντων που μπορεί να περιέχουν το αλλεργιογόνο, καθώς και εναλλακτικές λύσεις δίνοντας στους ασθενείς ειδικά φύλλα ενημέρωσης (handouts) (2, 3, 30, 114). Στη συνέχεια όμως το σημαντικότερο ρόλο θα διαδραματίσει ο σωστά ενημερωμένος ασθενής, ο οποίος πρέπει να αποφεύγει τα συγκεκριμένα αλλεργιογόνα, αλλά και να τα αναζητά στις λίστες συστατικών των διαφόρων προϊόντων.

Όσον αφορά την αντιμετώπιση των δερματικών βλαβών και των συμπτωμάτων της ΑΔΕ, θα μπορούσαμε να τη διαχωρίσουμε σε αυτήν της οξείας φάσης και σε αυτήν της υποξείας-χρονίας. Περιληπτικά, αναφέρουμε στην οξεία φάση τη χρήση δροσερών υγρών κομπρεσών (π.χ. με υπερμαγγανικό κάλιο, με φυσιολογικό ορό, με αλουμινόνηρο ή με νερό βρύσης), τοπικών αντικνησμοδών, καθώς και αντισηπτικών σε επιμόλυνση ή ελκωτικές βλάβες. Σε ιδιαίτερα οξείες καταστάσεις θα πρέπει να ληφθούν κορτικοστεροειδή από του στόματος και πιθανώς αντιβιοτικά σε επιμολυσμένες βλάβες.

Στην υποξεία-χρόνια φάση, πέραν των ανωτέρω, στοχεύουμε κυρίως στην επαρκή ενυδάτωση και προστασία του δέρματος (όπως π.χ. με ευσερίνη). Επίσης θεραπευτικό ρόλο μπορεί να διαδραματίσει η φωτοθεραπεία (π.χ. UVB, UVA, PUVA), ενώ υπάρχουν και αναφορές για τη χρήση ανοσοκατασταλτικών (όπως αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη και μυκοφαινόλη-mofetil mycophenolate) (135,139). Δύο σχετικά νέα φάρμακα στην αντιμετώπιση της ΑΔΕ αποτελούν το τακρόλιμους (tacrolimus) και το πιμεκρόλιμους (pimecrolimus), τα οποία είναι ανοσορρυθμιστικά (140,141). Επιπλέον μέσα αποτελούν η ενίσχυση των φυσικοχημικών φραγμών (όπως π.χ. με κρέμες φραγμών), η απευαισθητοποίηση και η επαγωγή ανοχής. Η τελευταία αποτελεί μια θεωρητική πιθανότητα για την πρόληψη της επαγγελματικής ΑΔΕ σε γνωστά επαγγελματικά αλλεργιογόνα πριν την πρόσληψη. Τέτοιο παράδειγμα αποτελεί η προσπάθεια επαγωγής ανοχής στο νικέλιο με από του στόματος λήψη νικελίου με μορφή κάψουλας (142).

Η χρονιότητα του προβλήματος απαιτεί μια πολυεπίπεδη αντιμετώπιση, συμπεριλαμβάνοντας την ενημέρωση του ασθενούς και του οικογενειακού του περιβάλλοντος για την πάθησή του, την ύπαρξη ενός ευρέος θεραπευτικού οπλοστασίου και την πρόληψη με τη θέσπιση κανόνων υγιεινής και ελάττωσης της χρήσης αλλεργιογόνων σε προϊόντα ευρείας κατανάλωσης.

## 1.14 Σκοπός της διατριβής

Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση της παγκόσμιας προσιτής ιατρικής βιβλιογραφίας, για να αναζητηθούν τα αλλεργιογόνα που προκαλούν ΑΔΕ, σε ποσοστό μεγαλύτερο ή ίσο του 1% του παιδιατρικού πληθυσμού.

Στόχος μας ήταν η αξιολόγηση της ευαισθητοποίησης του παιδιατρικού πληθυσμού σε αλλεργιογόνα που προκαλούν αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής και να απαντηθεί το ερώτημα του ποια είναι η καλύτερη στάνταρτ σειρά αλλεργιογόνων, εάν υπάρχει, για την αποκάλυψη των συχνότερων ευαισθητοποιήσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν στη δημιουργία μιας σειράς αλλεργιογόνων απαραίτητων σε κάθε εργαστήριο δερματικών δοκιμασιών.

Η αποκάλυψη παλαιών αλλά και νέων αλλεργιογόνων, μπορεί να είναι χρήσιμη στην αποφυγή επαφής με αυτά από νωρίς, καθώς και στη μη χρησιμοποίηση τους πλήρως ή τουλάχιστον σε υψηλές πυκνότητες σε υλικά με τα οποία τα παιδιά έρχονται συχνά σε επαφή. Τέτοια αποτελούν το νικέλιο, τα εμβόλια, τα ελαστικά, τα μπαλόνια, τα μέταλλα κ.ά.. Όσον αφορά το νικέλιο, υπάρχει νομοθετική ρύθμιση του ανώτατου επιτρεπτού περιεχομένου ορίου στα διάφορα προϊόντα, καθώς και ορίου απελευθέρωσής του ανά εβδομάδα (143).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ**

### **Ειδικό μέρος**

#### **2.1 Μεθοδολογία και υλικό**

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στη βάση δεδομένων της MEDLINE για τη χρονική περίοδο από το 1966 μέχρι τον Απρίλιο του 2009 για δημοσιεύσεις στο πεδίο της ΑΔΕ σε ανθρώπινο πληθυσμό. Η τελευταία αναζήτηση πραγματοποιήθηκε στις 30 Απριλίου 2009. Η στρατηγική αναζήτησης συμπεριέλαβε τον όρο «αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής» και συγκεκριμένα: “Allergic contact dermatitis”. Η ηλεκτρονική αναζήτηση συμπληρώθηκε με δια χειρός αναζήτηση των αναφορών των συμπεριλαμβανόμενων άρθρων, καθώς και των αναφορών ανασκοπήσεων που βρέθηκαν στο εξεταζόμενο θέμα.

Συμπεριελήφθησαν μόνο μελέτες οι οποίες είχαν συλλέξει στοιχεία από τουλάχιστον 100 νήπια, παιδιά ή εφήβους μέχρι 18 ετών. Το ηλικιακό εύρος των 18 ετών επιλέχθηκε με βάση την ευρύτερη χρήση του όρου παιδικός πληθυσμός, αλλά και λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι πληθυσμός μέχρι 18 ετών, σε ορισμένες χώρες, νοσηλεύεται σε παιδιατρικές κλινικές. Δεχθήκαμε ως ανώτατο ηλικιακό όριο τα 20 έτη, όταν ο παιδιατρικός πληθυσμός μέχρι 18 ετών δεν ήταν δυνατό να διαχωριστεί από τον υπόλοιπο παιδικό πληθυσμό της κάθε μελέτης. Όταν η μελέτη δε διευκρίνιζε την ηλικία των συμμετεχόντων, τότε επικοινωνούσαμε με τους συγγραφείς για την ανάκτηση των απαιτούμενων δεδομένων. Μελέτες, οι οποίες εξέταζαν, τόσο παιδιά όσο και ενήλικες, συμπεριελήφθησαν μόνο όταν ήταν δυνατός ο διαχωρισμός των δεδομένων στον παιδικό και τον ενήλικο πληθυσμό. Το όριο των 100 συμμετεχόντων αποφασίστηκε a priori, διότι μικρότερες μελέτες είναι πιθανόν να

δώσουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες και υπάρχει ο κίνδυνος να αποτελέσουν αντικείμενο ισχυρών σφαλμάτων επιλεκτικής αναφοράς (publication biases) (144).

Συμπεριελήφθησαν μόνο μελέτες στις οποίες η ύπαρξη ΑΔΕ εκτιμήθηκε με την πραγματοποίηση δερματικών δοκιμασιών (patch testing). Όταν στο άρθρο γινόταν γενικώς αναφορά της σειράς των αλλεργιογόνων που δοκιμάστηκε, χωρίς να αναφέρονται ειδικώς τα αλλεργιογόνα τα οποία περιελάμβανε, ακολουθούσε επικοινωνία με τους συγγραφείς, ζητώντας ακριβώς όλα τα αλλεργιογόνα που εξετάστηκαν, ανεξαρτήτως θετικών ή αρνητικών αντιδράσεων.

Είναι γνωστό, ότι στη διάρκεια των ετών, μερικά αλλεργιογόνα στις χρησιμοποιούμενες στάνταρτ σειρές, είναι πιθανόν να τροποποιηθούν ή να αντικατασταθούν από άλλα, και μόνο το όνομα της σειράς των αλλεργιογόνων, όπως π.χ. Ευρωπαϊκή στάνταρτ σειρά (European standard series) ή Πορτογαλική στάνταρτ σειρά (Portuguese baseline series) δεν θα επαρκούσε για τον καθορισμό των αλλεργιογόνων που ακριβώς περιλαμβάνονται (145). Στην περίπτωση που δεν ήταν δυνατή η διευκρίνιση των αλλεργιογόνων που εξετάστηκαν στις σειρές των αλλεργιογόνων, καταγράφηκαν μόνο τα αλλεργιογόνα που περιγράφονταν επαρκώς στο άρθρο.

Ομοίως, όταν αναφερόταν μόνο το όνομα μίας σειράς αλλεργιογόνων όπως καλλυντικά ή διαλύτες, τότε ακολουθούσε επικοινωνία με τους συγγραφείς για να διευκρινιστούν τα ακριβή αλλεργιογόνα, τα οποία συμπεριλαμβάνονταν σε αυτήν τη σειρά αλλεργιογόνων. Αν δεν ήταν δυνατή η διευκρίνιση των αλλεργιογόνων τα οποία εξετάστηκαν στις ανωτέρω ομάδες, τότε αποκλείονταν από την περαιτέρω ανάλυση.

Καταγραφόταν η πληροφορία για όλα τα αλλεργιογόνα, για τα οποία αναφερόταν ότι εξετάστηκαν, ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης. Επίσης καταγράφηκε

η συγκέντρωση για κάθε αλλεργιογόνο ξεχωριστά, όταν αυτή η πληροφορία ήταν διαθέσιμη (συμπληρωματικός πίνακας 5). Αν υπήρχαν αλλεργιογόνα τα οποία εξέταζαν την ίδια ουσία σε διαφορετική συγκέντρωση στον ίδιο πληθυσμό, τότε συμπεριλαμβανόταν μόνο η υψηλότερη συγκέντρωση, εφόσον αυτή ήταν πιθανότερο να δώσει θετική αντίδραση, αν και σε υψηλές συγκεντρώσεις υποκρύπτεται ο κίνδυνος ΕΔΕ. Σε περίπτωση που ανευρέθησαν δύο ή περισσότερες δημοσιεύσεις για μία συγκεκριμένη μελέτη, κρατήθηκε μόνο το άρθρο το οποίο παρείχε πληροφορία για μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού. Εάν το δείγμα της μελέτης ήταν ταυτόσημο για τις διπλές δημοσιεύσεις, τότε περιλαμβανόταν το άρθρο με την πιο πλήρη πληροφορία.

**Πίνακας III:** Εύρος συγκεντρώσεων των εξεταζομένων αλλεργιογόνων

Αλλεργιογόνο	Συγκέντρωση αλλεργιογόνου	Αλλεργιογόνο	Συγκέντρωση αλλεργιογόνου
Nickel sulphate	1-5%	1,3-Dimethylol-5,5-dimethylhydantoin	1%
Potassium dichromate	0,25-0,5%	Merbromin	0,1%
Neomycin sulphate	20%	EDTA	30%
Cobalt chloride	0,5-2%	Cinnamyl alcohol	nd
Balsam of Peru	25-35%	Sulfanilamide	5%
Fragrance mix	5-8%	P-Toluenesulfonamide-formaldehyde resin	10%
Colophony	20%	Glutaral	0,2%
Formaldehyde	0,7-2%	Chloroxylenol	1%
P-Phenylenediamine	0,5-2%	Triamcinolone acetonide	1%
Wool alcohols	30%	Cobalt sulphate 2.5% pet.	2,5%
Thimerosal	0,05-1%	Ethylmercury	0,05%
Thiuram mix	1%	Glycolic acid	2-2,5%
Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone	0,01-0,67%	PADP	2%
Paraben mix	5-25%	Copper sulphate	2%
ParaTertiary Butyl Phenol		PAAT	2%
Formaldehyde Resin	1-2%	Cetylpyridinium chloride	0,1%
Mercaptobenzothiazole	1-2%	Oxytetracine	nd
Mercapto mix	1-2%	Sodium arsenate	nd
Benzocaine	1-5%	Cadmium-sulphate	nd
Quaternium-15	1-2%	Isoeugenol	nd
Ethylenediamine	1%	Amalgam	5%
Epoxy resin	1%	Coal tar	nd
Carba mix	3%	Sorbitan sesquioleate	nd
Turpentine	0,3-10%	N-cyclohexyl-2-benzothiazole-sulfenamide (CBS)	nd
Ammoniated mercury	1%	Oak moss absolute	nd
Imidazolidinylurea	1-2%	Sorbic acid	nd
N-Isopropyl-N-Phenyl Paraphenylenediamine	0,1%	Bufexamac	5%
Methyldibromoglutaronitrile +		Hexachlorophene	2%
Phenoxyethanol (Euxyl K 400)	0,05-2,5%		
PPD mix	0,1-0,6%		



Black rubber mix	0,6%	K-borate	5%
Propylene glycol	5-30%	Chloroacetamide	2%
Quinoline mix	6%	Butylated hydroxytoluene	nd
Propolis	10-20%	Cinnamon	nd
Tixocortol pivalate	1%	Amidoamine	0,1%
Sesquiterpene lactone mix	0,1%	Gentamycin sulphate	20%
Mercuric chloride	0,1%	Ichthamol	nd
Amerchol L-101	50-100%	Menthol	nd
P-Aminoazobenzene	0,25%	Di-Alpha tocopherol	100%
Wood tars	5-12%	Butylated hydroxyanisole	nd
Disperse orange	1%	Benzyl alcohol	nd
Diazolidinyl urea	1%	Glutamic acid	nd
Clioquinol	3%	Benzothiazyl disulfide	nd
Metallic mercury	0,5%	Musk ambrette	nd
Benzoyl peroxide	1%	Tartrazine	nd
Phenylmercuric acetate	0,01-0,05%	TETD	nd
Chloramphenicol	2%	Tea tree oil, oxidized	5%
Disperse blue 106	1%	Clobetasol 17-propionate	1%
Compositae mix	6%	Jasmine absolute oil	2%
Disperse red 1	1%	Butylacrylate	nd
4-Hexylresorcin	0,25-1%	Octylacrylate	nd
Disperse yellow 3	1%	Latex	nd
Bronopol	0,2-0,5%	Tetracaine	1%
Budesonide	0,01-0,2%	Ylang-ylang oil	2%
Caine mix	7%	Iodopropynyl butylcarbamate	0,1%
Methyl methacrylate	2%	Hydroxyethyl methacrylate	2%
		Ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA)	2%
Palladium chloride	1-2%	1,3-Diphenylguanidine	1%
Ethylmercuric chloride	0,05-0,5%	Triethanolamine	nd
Cinnamic aldehyde	1%	Naphthyl mix	nd
Thiosalicylic acid	0,05-0,1%	Cocamide diethanolamine	0,5%
Benzalkonium chloride	0,1%	Prilocaine	2,5%
Glyceryl thioglycolate	1%	Phenylmercuric nitrate	0,01%
Nitrofurantoin	1%	Dodecylmercaptan	nd
Hydroquinone	1%	Nystatin	nd
Cobalt nitrate	1%	Sodium fusidate	nd
MBT mix	1%	PPD dichloride	0,5%
Ethyl acrylate	0,1%	Bismarck brown	nd
Diaminodiphenylmethane	0,5%	Lidocaine	15%
P-Dimethylaminoazobenzene	1%	Dibucaine	2,5%
Promethazine	2,5%	Butylmethoxyphenol	nd
Primin	0,01%	Oleamidopropyl dimethylamine	nd
Ammonium persulphate	1%	Span 80	5%
Gold	0,5%	Tegobetaine L7	nd
P-toluene diamine	nd	Bisphenol A	nd
Tosylamide formaldehyde resin	10%	White petrolatum	nd
P-Aminophenol	nd	Tego 103 G	nd
Bacitracin	5-1%	Penicillin	nd
Mix of Cassia and Citronella oils	nd	Trichloroaniline	2%
Cocamidopropyl betaine	1%	Benzophenone-3,	3,3%
Disperse blue 124	1%	Phenoxyethanol	1%
Panthenol	0,01-5%		
Ethylene urea melamine-formaldehyde	5%	Dimethyloldihydroxyethylene urea	4,5%
Mixed dialkyl thioureas	1%	Bisphenol F	1%
Cetyl stearyl alcohol	5%		
Hydrocortisone-17-butyrate	1%	Ammoniumtetrachloroplatinate	0,25%
Eugenol	nd	Zinc-diethyldithiocarbamate	1%
Methyldibromo glutaronitrile	0,4%	Tetramethylthiuram disulphide	0,25%
Span 20	5%	Anthraquinone	nd
		Irgasan	nd

nd: απουσία δεδομένων

Η καταγραφή των συγκεντρώσεων πραγματοποιήθηκε με βάση τα παρεχόμενα δεδομένα των μελετών.

Η καταγραφή αυτή σε πολλές μελέτες δεν ήταν λεπτομερής ή και μπορεί να απουσίαζε.

### 2.1.1 Εξαγωγή δεδομένων

Οι ακόλουθες πληροφορίες καταγράφηκαν από κάθε άρθρο: το όνομα του πρώτου συγγραφέα, το έτος δημοσίευσης, η χώρα στην οποία διεξήχθη η μελέτη, το όνομα του ινστιτούτου, ο τύπος του/των αλλεργιογόνου/ων, και η σειρά του/των αλλεργιογόνου/ων αν δινόταν, ο αριθμός των ασθενών, η αναλογία αγοριών/κοριτσιών, ο τύπος της μελέτης, το εύρος ηλικίας, οι συννοσηρότητες, καθώς και το οικογενειακό ιστορικό για την αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής, εάν αυτό παρεχόταν.

Για το κάθε εξεταζόμενο αλλεργιογόνο, καταγράφηκε επίσης ο απόλυτος αριθμός των συμμετεχόντων που εξετάστηκαν για το συγκεκριμένο αλλεργιογόνο, καθώς και ο απόλυτος αριθμός των συμμετεχόντων που έδωσαν θετικές αντιδράσεις. Σε περίπτωση που δεν παρεχόταν αυτή η πληροφορία στο άρθρο, ακολουθούσε επικοινωνία με τους συγγραφείς για την ανάκτησή της.

### 2.1.2 Ανάλυση

Χρησιμοποιήσαμε ποσοστιαίες αναλογίες και τη διάμεση τιμή με το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (ETE) για να περιγράψουμε τα χαρακτηριστικά των συμπεριλαμβανόμενων μελετών. Για κάθε αλλεργιογόνο σε κάθε κατάλληλη μελέτη, χρησιμοποιήσαμε το τόξο ημιτόνου (αντίστροφη κυκλική συνάρτηση του ημιτόνου), για να εκτιμήσουμε την ποσοστιαία αναλογία για τις θετικές δερματικές δοκιμασίες (patch tests), και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ). Στη συνέχεια συνθέσαμε τα δεδομένα για το κάθε αλλεργιογόνο μεταξύ των μελετών, χρησιμοποιώντας τόσο μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων (μέθοδος της αντίστροφης διακύμανσης) όσο και μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων (146,147).

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται οι στατιστικές μέθοδοι για τα μοντέλα σταθερών και τυχαίων αποτελεσμάτων:

		Μέθοδος	Μέγεθος αποτελέσματος (Effect size)	Βάρος (Weight)ς
Μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων	Διχότομες Εκβάσεις (Binary Outcomes)	Mantel-Haenszel	$\hat{\Theta}_{MH} = \frac{\sum w_i \Theta_i}{\sum w_i}$ Effect size: odds ratio, risk ratio, or risk difference	$w_i = b_i c_i / N_i$ (effect size: odds ratio)  $w_i = [c_i / (a_i + b_i)] / N_i$ (effect size: risk ratio)  $w_i = n_{1i} n_{2i} / N_i$ (effect size: risk difference)
		Peto's Assumption Free Method	$\hat{OR}_{Peto} = \exp\left\{ \frac{\sum w_i \ln(\hat{OR}_i)}{\sum w_i} \right\}$ Effect size: odds ratio	hypergeometric variance, $v_i$
	Συνεχείς Εκβάσεις (Continuous Outcomes)	Inverse Variance	$\hat{\Theta}_{IV} = \frac{\sum w_i \Theta_i}{\sum w_i}$ Effect size: standardized mean difference, or weighted mean difference	$w_i = 1 / se(\hat{\Theta}_i)^2$
Μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων	Διχότομες και Συνεχείς Εκβάσεις	DerSimonian and Laird	$\hat{\Theta}_{DL} = \left( \frac{\sum w_i \Theta_i}{\sum w_i} \right)$ Effect size: Mantel-Haenszel or the Inverse Variance estimate	$w_i = 1 / se(\hat{\Theta}_i)^2 + \tau^2$

$w_i$ : weight;  $\Theta$ : log odds ratio, log relative risk, risk difference, standardized mean difference, or weighted mean difference;  $b_i$ : intervention subjects without event;  $c_i$ : control subjects with event;  $N_i$ : total number of study subjects;  $a_i$ : intervention subjects with event;  $n_{1i}$ : number of subjects in intervention group;  $n_{2i}$ : number of subjects in control group;  $se$ , standard error;  $d_i$ : control subjects without event

Hypergeometric variance,  $v_i = [n_{1i} n_{2i} (a_i + c_i)(b_i + d_i)] / [N_i^2 (N_i - 1)]$

For weighted mean difference,  $se = \sqrt{se_{1i}^2 / n_{1i} + se_{2i}^2 / n_{2i}}$

Between study variability,  $\hat{\tau}^2 = \max\{[Q - (k - 1)] / [\sum w_i - (\sum w_i^2) / \sum w_i], 0\}$

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό Q και θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική για  $p < 0.10$ , επειδή το Q έχει περιορισμένη ισχύ (148). Επίσης εκτιμήσαμε τη δοκιμασία  $I^2$   $((Q - k + 1) / Q)$  και το 95% ΔΕ (146). Τιμές  $> 25\%$  είναι ενδεικτικές μέτριας ετερογένειας,  $> 50\%$  είναι ενδεικτικές μεγάλης ετερογένειας, και  $> 75\%$  είναι ενδεικτικές πολύ μεγάλης ετερογένειας.

Κατά την εφαρμογή του μοντέλου σταθερών αποτελεσμάτων, η ποσοστιαία αναλογία θεωρείται ότι είναι η ίδια μεταξύ των υπολογιζόμενων μελετών και ότι η παρατηρούμενη ετερογένεια παρουσιάζεται μόνο λόγω τυχαίου σφάλματος. Κάθε μελέτη σταθμίζεται με το αντίστροφο της διακύμανσής της.

Κατά την εφαρμογή του μοντέλου τυχαίων αποτελεσμάτων θεωρείται ότι μπορεί να υπάρχει αυθεντική ετερογένεια στα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών και γι' αυτόν το λόγο την υπολογίζουν και την ενσωματώνουν στο υπολογισμό της διακύμανσης της μελέτης. Όταν δεν υπάρχει παρατηρούμενη ετερογένεια μεταξύ των μελετών, τότε οι εκτιμητές από τα μοντέλα σταθερών και τυχαίων αποτελεσμάτων συμπίπτουν. Όταν υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των μελετών, τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων παρέχουν ευρύτερα διαστήματα εμπιστοσύνης (148). Όταν υπάρχει μεγάλη ετερογένεια, η χρήση των μοντέλων σταθερών αποτελεσμάτων είναι ακατάλληλη. Σε αυτή την περίπτωση, τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων παρουσιάζονται ως η κύρια ανάλυση στη συζήτηση των εκτιμητών, εκτός και αν δηλώνεται διαφορετικά.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι ο υπολογισμός της διακύμανσης μεταξύ των μελετών μπορεί να είναι ανακριβής, όταν τα νούμερα είναι μικρά και συνεπώς οι εκτιμητές από μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων θα πρέπει να αξιολογηθούν προσεκτικά όταν υπάρχουν λίγες θετικές αντιδράσεις για ένα αλλεργιογόνο.

### **2.1.3 Επιλεκτική αναφορά (Selective reporting)**

Η επιλεκτική αναφορά των εκβάσεων μιας μελέτης αποτελεί απειλή για την εξαγωγή συμπερασμάτων στη μετα-ανάλυση (66,150-152). Για να εντοπίσουμε αν η πιθανή εμφάνιση επιλεκτικής αναφοράς επηρέασε τα αποτελέσματα των εξεταζόμενων μελετών δημιουργώντας στατιστικό σφάλμα, καταγράφηκε το κατά πόσο τα αλλεργιογόνα που αναφέρονταν στις μεθόδους των άρθρων, αναφέρονταν

επίσης και στα αποτελέσματα των άρθρων. Εάν από τη μελέτη συνεπαγόταν ότι συγκεκριμένα αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν δεν αναφέρονταν στα αποτελέσματα, επειδή είτε κανένα από τα παιδιά δεν ήταν θετικό είτε επειδή το θετικό ποσοστό ήταν μικρότερο του 1% του παιδιατρικού πληθυσμού, τότε εθεωρείτο ολοκληρωμένη η καταγραφή. Εάν δεν μπορούσε να διευκρινιστεί κατά πόσον τα αλλεργιογόνα τα οποία αναφέρονταν στις μεθόδους, αλλά όχι στα αποτελέσματα, είχαν δώσει θετικές αντιδράσεις σε τουλάχιστον 1% του παιδιατρικού πληθυσμού, ακολουθούσε επικοινωνία με τους συγγραφείς για την ανάσυρση της απαιτούμενης πληροφορίας.

Θεωρήσαμε ότι υπήρχε επιλεκτική αναφορά σε μία μελέτη, εάν επιβεβαιώναμε ότι υπήρχαν επιπλέον αλλεργιογόνα με τουλάχιστον 1% θετικά αποτελέσματα, τα οποία δεν αναφέρονταν αρχικά στο άρθρο. Επίσης θεωρήσαμε ότι θα μπορούσε δυνητικά να υπάρχει επιλεκτική αναφορά για μια μελέτη, όταν παρά τις προσπάθειες επικοινωνίας μας με τους συγγραφείς, δεν μπορούσαμε να επιβεβαιώσουμε αν όλα τα θετικά αποτελέσματα αναφέρονταν σε τουλάχιστον 1% του πληθυσμού. Με σκοπό να εξετάσουμε εάν οι εκτιμώμενες αναλογίες επηρεάζονταν από αυτό το πιθανό σφάλμα, πραγματοποιήσαμε εκ νέου τις αναλύσεις εξαιρώντας τις μελέτες με πιθανή επιλεκτική αναφορά.

#### **2.1.4 Αναλύσεις ευαισθησίας**

Πραγματοποιήσαμε αναλύσεις ευαισθησίας, ώστε να εξετάσουμε, εάν τα ποσοστά των θετικών αντιδράσεων ήταν υψηλότερα στις πιο πρόσφατες μελέτες, συγκρίνοντας τα με αυτά των παλαιότερων. Επίσης πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις ευαισθησίας, οι οποίες εστίαζαν σε μικρότερα ηλικιακά παιδιά, ώστε να εξεταστεί αν τα θετικά ποσοστά αυτών ήταν αντίστοιχα των αποτελεσμάτων της συνολικής ανάλυσης μας.

Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε αρχικά ταυτοποίηση των αλλεργιογόνων, τα οποία εξετάστηκαν σε δύο τουλάχιστον μελέτες, τόσο πριν, όσο και μετά το 1995. Στη συνέχεια, πραγματοποιήθηκε σύνθεση των δεδομένων μεταξύ των μελετών για κάθε αλλεργιογόνο, ξεχωριστά για τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν πριν το 1995, και ξεχωριστά για τις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν μετά το 1995. Για τη σύνθεση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν τόσο μοντέλα σταθερών αποτελεσμάτων (μέθοδος της αντίστροφης διακύμανσης) όσο και μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων (146,147). Για την πραγματοποίηση της σύγκρισης των αναλογιών μεταξύ των δύο χρονικών περιόδων, χρησιμοποιήθηκε το Wilcoxon paired test. Το Wilcoxon paired test ή δοκιμασία κατά Wilcoxon κατά ζεύγη αποτελεί μία μη παραμετρική δοκιμασία για τη σύγκριση δύο δειγμάτων κατά ζεύγη. Η δοκιμασία αυτή στηρίζεται στη σχετική σειρά (rank) των μετρήσεων των δύο δειγμάτων, αντί των απολύτων τιμών (153).

Η εξέταση των διαθέσιμων δεδομένων έδειξε, ότι η πλειοψηφία των μελετών δεν παρείχε ξεχωριστά δεδομένα για συγκεκριμένες ηλικιακές υποομάδες του παιδικού πληθυσμού. Παρόλα αυτά, πραγματοποιήθηκε ανάλυση ευαισθησίας βασισμένη στα δεδομένα παιδιών ηλικίας μέχρι 10 ετών, όταν τα δεδομένα αυτά εξετάζονταν σε τουλάχιστον 10 μελέτες.

### **2.1.5 Software**

Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα STATA 10.0 (Stata Corp., College Station, TX). Όλες οι τιμές P ήταν αμφίδρομες (two-tailed).

## 2.2 Αποτελέσματα

### 2.2.1 Κατάλληλες μελέτες

Από τις 7041 μελέτες τις οποίες απέδωσε η στρατηγική αναζήτησης οι 6752 απορρίφθηκαν με βάση την περίληψη. Από τα εναπομείναντα 289 άρθρα τα οποία δυνητικά θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση, τα 245 αποκλείστηκαν μετά από κριτική μελέτη του πλήρους κειμένου. Μετά από προσεκτική θεώρηση των κριτηρίων εισαγωγής, καθώς και μετά από επικοινωνία με τους συγγραφείς, συμπεριλάβαμε 44 άρθρα τα οποία πληρούσαν τα κριτήρια. Από τα 44 αυτά άρθρα αποκλείσαμε 4 άρθρα: 2 επειδή παρουσίαζαν διπλά στοιχεία και τα άλλα 2 επειδή συμπεριλάμβαναν λιγότερους από 100 ασθενείς.

Επιπλέον 5 άρθρα δεν διευκρίνιζαν αν ο εξεταζόμενος παιδιατρικός πληθυσμός ήταν μεγαλύτερος ή ίσος του 100, και ένα ακόμη άρθρο δεν παρουσίαζε επαρκώς τον εξεταζόμενο πληθυσμό, ώστε να μην είναι σαφές αν μελετούσε παιδικό πληθυσμό. Πραγματοποιήθηκε προσπάθεια επικοινωνίας με τους συγγραφείς, για να διευκρινιστεί το μέγεθος του πληθυσμού και ο τύπος του πληθυσμού για τις εν λόγω μελέτες, χωρίς να υπάρξει ανταπόκριση από τους ίδιους και κατά συνέπεια απορρίψαμε αυτά τα 6 άρθρα από την περαιτέρω ανάλυση, συμπεριλαμβάνοντας 34 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια για την ολοκλήρωση της μελέτης.

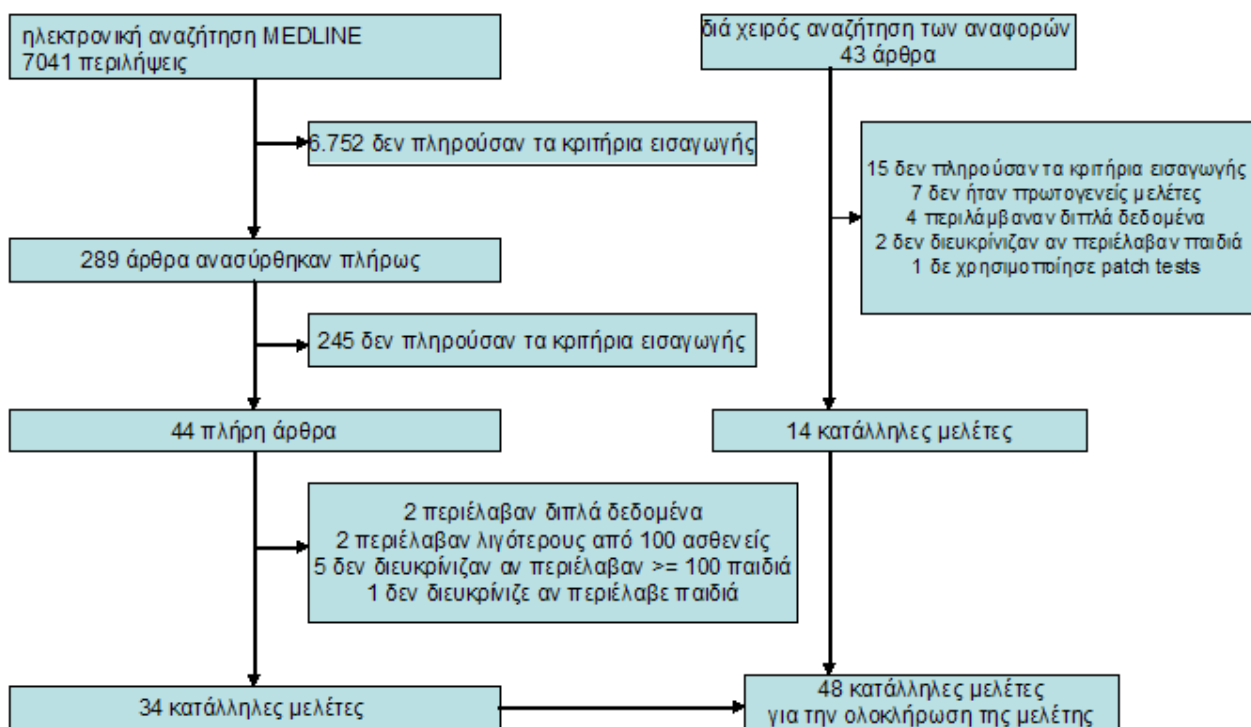
Μετά την ολοκλήρωση της δια χειρός αναζήτησης των αναφορών των μελετών που συμπεριελήφθησαν και των αναφορών σχετικών ανασκοπήσεων, εντοπίστηκαν ακόμη 43 άρθρα. Από τα 43 επιπλέον άρθρα αποκλείσαμε 29, εκ των οποίων 15 συμπεριέλαβαν λιγότερα από 100 παιδιά, ενώ 7 δεν ήταν πρωτογενείς μελέτες. Επιπλέον τέσσερις μελέτες παρουσίαζαν διπλά δεδομένα, δύο άρθρα δεν

ξεκαθάρizαν αν περιλάμβαναν παιδικό πληθυσμό και μία μελέτη δεν εφάρμοσε patch tests στη μεθοδολογία.

Τελικά, συμπεριλάβαμε για την ολοκλήρωση της μετα-ανάλυσης 48 μελέτες οι οποίες πληρούσαν όλα τα κριτήρια (Γράφημα 1).

### Γράφημα 1.

**Γράφημα παρουσίασης της διαδικασίας επιλογής των κατάλληλων μελετών**





### 2.2.2 Χαρακτηριστικά της μελέτης

Ταυτοποιήθηκαν 48 μελέτες οι οποίες πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής εκ των οποίων 43 ήταν κοόρτες (cohorts-προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες), 4 ασθενών-μαρτύρων (case-controls) και μία συγχρονική μελέτη (cross-sectional). Οι μελέτες δημοσιεύθηκαν από το 1963 ως το 2009 (διάμεσος 1998, ενδοτεταρτημοριακό εύρος-ETE 1992-2004). Η πλειοψηφία των μελετών προερχόταν από την Ευρώπη ( N=40), δύο από τις Η.Π.Α., 2 από τη Βόρεια Αμερική, 2 από την Τουρκία, μία από τη Βραζιλία και μία από τη Σιγκαπούρη.

Η διάμεση τιμή του μεγέθους ήταν 333 (ETE 185 έως 659). Η μέση αναλογία των κοριτσιών ήταν 57% (ETE 54% έως 64%). Σε μία μελέτη αναφερόταν ότι συμπεριέλαβε παιδικό πληθυσμό χωρίς όμως να καθορίζει το ηλικιακό εύρος και η πληροφορία αυτή παρέμεινε αδιευκρίνιστη παρά την προσπάθεια επικοινωνίας με τους συγγραφείς (Πίνακας 1). Τα υπόλοιπα άρθρα συμπεριέλαβαν παιδιά τα οποία δεν ήταν μεγαλύτερα των 18 ετών, εκτός από δύο μελέτες με ηλικιακό εύρος 0 ως 20 έτη (168) και 0 ως 19 έτη (161) αντίστοιχα. Τα χαρακτηριστικά της κάθε μελέτης παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των μελετών

	ΠΡΩΤΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ, ΕΤΟΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ	ΧΩΡΑ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	ΚΟΡΙΤΣΙΑ	ΘΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ	ΗΛΙΚΙΑ
1	Pambor M., 1991 (91)	Γερμανία	298	nd	11 (3.7%)	nd
2	Pambor M., 1992 (110)	Γερμανία	366	nd	81 (22.1%)	2 έως 14 ετών
3	Goncalo S., 1992 (66) *	Πορτογαλία	329	57%	170 (51.7%)	0 έως 14 ετών
4	Dotterud L.K., 1994 (96)	Νορβηγία	424	47%	73 (17.2%)	7 έως 12 ετών
5	Sevila A., 1994 (70)	Ισπανία	272	nd	101 (37.1%)	2 έως 14 ετών
6	Wantke F., 1996 (62) *	Αυστρία	234	57%	115 (49.1%)	0 έως 14 ετών
7	Kanerva L., 1996 (154)	Φινλανδία	700	60%	180 (25.7%)	14 έως 18 ετών
8	Rudzki E., 1996 (65)	Πολωνία	626	56%	267 (42.7%)	3 έως 16 ετών
9	Wilkowska A., 1996 (71)	Πολωνία	100	64%	49 (49%)	5 έως 15 ετών
10	Conti A., 1997 (155)	Ιταλία	811	nd	59 (7.3%)	6 μηνών έως 12 ετών
11	Brasch J., 1997 (67)	Γερμανία	416	63%	170 (40.9%)	6 έως 15 ετών
12	Romaguera C., 1998 (156)	Ισπανία	141	nd	71 (50.4%)	0 έως 14 ετών
13	Manzini B. M., 1998 (157)	Ιταλία	670	nd	282 (42.1%)	6 μηνών έως 12 ετών
14	Giordano-Labadie F., 1999 (158)	Γαλλία	114	nd	49 (43%)	4 μηνών έως 16 ετών
15	Mortz C.G., 2001 (159)	Δανία	1146	54%	174 (15.2%)	12 έως 16 ετών
16	Jensen C.S., 2002 (160)	Δανία	580	100%	59 (10.2%)	6 έως 18 ετών
17	Buckley D.A., 2003 (161)	H.B.	2482	68%	69 (27.8%)	0 έως 19 ετών
18	Giusti F., 2003 (162)	Ιταλία	1098	nd	51 (46.4%)	M.O. 6.5 ± SD 2.4 ετών
19	Wöhrl S., 2003 (163) *	Αυστρία	308	80%	167 (54.2%)	11 έως 20 ετών
20	Duarte I., 2003 (133)	Βραζιλία	102	91%	57 (55.9%)	10 έως 19 ετών
21	Giusti F., 2004 (164)	Ιταλία	1255	54%	74 (59%)	7 μηνών έως 12 ετών
22	Lewis V. J., 2004 (165)	H.B.	191	nd	58 (30.4%)	0 έως 16 ετών
23	Jøhnke H., 2004 (166)	Δανία	352	50%	26 (73.9%)	0 έως 18 μηνών
24	Heine G., 2004 (107) *	Γερμανία, Αυστρία, Ελβετία	2460	70%	1231 (50%)	6 έως 18 ετών
25	Seidenari S., 2005 (167)	Ιταλία	1094	53%	570 (52.1%)	7 μηνών έως 12 ετών
26	Goon AT, 2006 (168)	Σιγκαπούρη	2340	nd	1063 (45.4%)	0 έως 20 ετών
27	Clayton T.H., 2006 (169)	H.B.	500	nd	133 (26.6%)	0 έως 16 ετών
28	Beattie P.E., 2007 (170)	H.B.	114	58%	61 (53.5%)	3 έως 15 ετών
29	Hogeling M., 2008 (171) *	Καναδάς	100	62%	70 (70%)	4 έως 18 ετών
30	Onder M., 2008 (172)	Τουρκία	360	nd	118 (32.8%)	2 έως 16 ετών
31	Ertam I., 2008 (173) *	Τουρκία	212	56%	65 (30.7%)	0 έως 18 ετών

32	Zug K.A., 2008 (174)	Η.Π.Α., Καναδάς	391	65%	257 (65.7%)	0 έως 18 ετών
33	Hammonds L.M., 2009 (175) *	Η.Π.Α.	136	34%	83 (61%)	0 έως 18 ετών
34	Czarnobilska E., 2009 (176)	Πολωνία	229	62%	112 (48.9%)	7 έως 16 ετών
35	Katsarou A., 1996 (93)	Ελλάδα	232	63%	101 (43.5%)	6 μηνών έως 16 ετών
36	Ayala F., 1992 (85)	Ιταλία	323	59%	114 (35.3%)	4 μηνών έως 14 ετών
37	Weston W.L. , 1986 (58)	Η.Π.Α.	314	47%	64 (20.4%)	0 έως 18 ετών
38	Barros M. A., 1991 (59)	Πορτογαλία	562	50%	75 (13.3%)	5 έως 14 ετών
39	Roul S., 1999 (176)	Γαλλία	337	nd	226 (67%)	1 έως 15 ετών
40	Balato N., 1989 (69)	Ιταλία	585	50%	85 (14.5%)	4 μηνών έως 14 ετών
41	Camarasa J.M.G., 1983 (178)	Ισπανία	100	55%	20 (20%)	8 μηνών έως 11 ετών
42	Larsson-Stymne B. , 1985 (103)	Σουηδία	960	100%	nd	8, 11 and 15 ετών
43	Pevny I., 1984 (89)	Γερμανία	147	66%	104 (70.7%)	3 έως 16 ετών
44	Rademaker M. , 1989 (64)	Η.Β.	125	54%	60 (48%)	0 έως 12 ετών
45	Romaguera C., 1985 (179)	Ισπανία	1023	nd	318 (31.1%)	0 έως 14 ετών
46	Rudzki E., 1987 (180)	Πολωνία	200	nd	nd	3 έως 18 ετών
47	Veien N.K., 1982 (63)	Δανία	168	nd	77 (45.8%)	0 έως 14 ετών
48	Fregert S., 1963 (181)	Σουηδία	101	41%	nd	0 έως 15 ετών

nd: no data (δεν παρέχονταν διευκρινιστικά στοιχεία)

Δεκατέσσερις από τις 48 μελέτες (29%) δεν παρείχαν δεδομένα όσον αφορά τη συννοσηρότητα. Από τις υπόλοιπες τριάντα τέσσερις μελέτες, 30 ανέφεραν ότι συμπεριέλαβαν και παιδιά με ατοπία, 15 και παιδιά με ποικίλες δερματοπάθειες και έξι μελέτες συμπεριέλαβαν και παιδιά με ύποπτη ή διαγνωσμένη δερματίτιδα εξ επαφής . Στις 30 αυτές μελέτες συμπεριλαμβανόταν επίσης και παιδικός πληθυσμός χωρίς ατοπία. Επιπλέον έξι μελέτες ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό ατοπίας, μία μελέτη ανέφερε θετικό οικογενειακό ιστορικό ΑΔΕ και ατοπικών εκδηλώσεων, και ένα άρθρο συμπεριέλαβε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό εκζέματος, ατοπικών εκδηλώσεων και ευαισθητοποίησης στο νικέλιο.

Λόγω μερικής έλλειψης πληροφορίας χρειάστηκε να επικοινωνήσουμε με τους συγγραφείς 36 άρθρων (μέσω ηλεκτρονικού ταχυδρομείου/ e-mail) με σκοπό να ανασύρουμε τα ελλείποντα δεδομένα, όπως π.χ. το ηλικιακό εύρος για τον πληθυσμό, τα αλλεργιογόνα τα οποία εξετάστηκαν, τον αριθμό των παιδιών που εξετάστηκαν για κάθε αλλεργιογόνο, τον αριθμό θετικών αντιδράσεων για συγκεκριμένα αλλεργιογόνα. Παρά τις προσπάθειές μας δεν μπορέσαμε να επικοινωνήσουμε με τους συγγραφείς τεσσάρων μελετών. Οι συγγραφείς των έντεκα μελετών από τις 32 απάντησαν στην προσπάθεια επικοινωνίας μας. Εφτά από τις έντεκα απαντήσεις παρείχαν πληροφορίες στα συγκεκριμένα αλλεργιογόνα τα οποία εξετάστηκαν, στο συνολικό αριθμό των ασθενών και στον αριθμό των θετικών δοκιμασιών.

### **2.2.3 Αλλεργιογόνα**

Στις 48 μελέτες που εξετάσαμε, υπήρχαν διαθέσιμα στοιχεία για ένα σύνολο 172 αλλεργιογόνων. Κάθε μελέτη εξέταζε ένα μέσο όρο 2 αλλεργιογόνων (ETE 1 έως 4). Μεταξύ των 172 αλλεργιογόνων δεν συμπεριλαμβάνονταν σειρές αλλεργιογόνων, οι οποίες δεν καθόριζαν το ακριβές όνομα των αλλεργιογόνων [όπως π.χ. καλλυντικές κρέμες (n=2 μελέτες), μείγμα κορτικοστεροειδών (corticosteroid mix), μαλακτική ουσία (emollient), υφάσματα και κραγιόν χειλιών (lipstick) (n=1), και υποδήματα (n=1)], καθώς και αλλεργιογόνα των οποίων δεν μπορούσαμε να ταυτοποιήσουμε την ακριβή φύση (“prodermine”, “anesthesia”, “essence of chocolate”, “chocolate”, “medicaments”, και “others” εμφανίζονταν ασαφώς σε μία μελέτη αντιστοίχως). Υπήρχαν επίσης και άλλες μελέτες οι οποίες δεν παρείχαν σαφή πληροφορία για όλα τα αλλεργιογόνα: 23 μελέτες συμπεριέλαβαν η κάθε μία ένα αλλεργιογόνο, το οποίο δοκιμάστηκε σε έναν πληθυσμό ή μία υποομάδα, χωρίς όμως να διασαφηνίζεται ο ακριβής αριθμός των παιδιών που εξετάστηκε.

Έξι μελέτες δεν παρείχαν τον αριθμό των θετικών αντιδράσεων για ένα αλλεργιογόνο η κάθε μία. Πραγματοποιήθηκε προσπάθεια επικοινωνίας με τους συγγραφείς των παραπάνω μελετών με στόχο την ανεύρεση των πληροφοριών που έλειπαν. Παρόλα αυτά δεν υπήρξε δυνατότητα διευκρίνισης με αποτέλεσμα να εξαιρεθούν τα εν λόγω αλλεργιογόνα από την περαιτέρω ανάλυση.

Ένα σύνολο 95 αλλεργιογόνων εξετάστηκαν σε τουλάχιστον 2 μελέτες (Πίνακας 2), ενώ τα υπόλοιπα 77 εξετάστηκαν σε μία μόνο μελέτη (Συμπληρωματικός πίνακας 1). Μεταξύ των εξεταζόμενων αλλεργιογόνων υπήρχαν 26 τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον 10 μελέτες το καθένα (Πίνακας 2).

**Συμπληρωματικός πίνακας 1.** Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε μία μελέτη και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων

	Αλλεργιογόνο	Θετικά	Σύνολο	Αναλογία θετικών αντιδράσεων (95% CI)
1.	Cobalt sulphate	80	107	74.54 (65.94-82.27)
2.	Ethylmercury	69	328	21.12 (16.89-25.70)
3.	Glycolic acid, ammonium thioglycolate	19	147	13.17 (8.23-19.08)
4.	P-aminodiphenylamine (PADP)	18	147	12.50 (7.68-18.29)
5.	Copper sulphate	30	308	9.87 (6.80-13.44)
6.	Phenol, 2,4,6-tribromo- acetate (PAAT)	10	147	7.09 (3.53-11.76)
7.	Cetylpyridinium chloride	9	147	6.41 (3.05-10.91)
8.	Oxytetracine	4	100	4.44 (1.31-9.30)
9.	Sodium arsenate	5	147	3.71 (1.28-7.34)
10.	Cadmium-sulphate	5	147	3.71 (1.28-7.34)
11.	Isoeugenol	4	125	3.56 (1.05-7.49)
12.	Amalgam	10	308	3.40 (1.67-5.70)
13.	Coal tar	4	147	3.03 (0.89-6.39)
14.	Sorbitan sesquioleate	3	114	3.03 (0.70-6.93)
15.	N-cyclohexyl-2-benzothiazole-sulfenamide (CBS)	3	125	2.76 (0.63-6.33)
16.	Oak moss absolute	3	125	2.76 (0.63-6.33)
17.	Sorbic acid	3	125	2.76 (0.63-6.33)
18.	Bufexamac	34	1455	2.37 (1.65-3.21)
19.	Hexachlorophene	3	147	2.35 (0.54-5.40)
20.	K-borate	3	147	2.35 (0.54-5.40)
21.	Chloroacetamide	3	147	2.35 (0.54-5.40)
22.	Butylated hydroxytoluene	2	125	1.96 (0.28-5.11)
23.	Cinnamon	2	125	1.96 (0.28-5.11)
24.	Amidoamine	6	391	1.66 (0.63-3.15)
25.	Gentamycin sulphate	30	2015	1.51 (1.03-2.09)
26.	Ichthamol	1	100	1.44 (0.05-4.68)

27.	Menthol	1	100	1.44 (0.05-4.68)
28.	Di-Alpha tocopherol	5	391	1.40 (0.48-2.80)
29.	Butylated hydroxyanisole	4	376	1.19 (0.35-2.53)
30.	Benzyl alcohol	1	125	1.16 (0.04-3.76)
31.	Glutamic acid	1	125	1.16 (0.04-3.76)
32.	Benzothiazyl disulfide (MBTS)	1	125	1.16 (0.04-3.76)
33.	Musk ambrette	1	125	1.16 (0.04-3.76)
34.	Tartrazine	1	125	1.16 (0.04-3.76)
35.	Thioperoxydicarbonic diamide (TETD)	1	125	1.16 (0.04-3.76)
36.	Tea tree oil	4	391	1.14 (0.33-2.43)
37.	Clobetasol 17-propionate	4	391	1.14 (0.33-2.43)
38.	Jasmine absolute oil	4	391	1.14 (0.33-2.43)
39.	Butylacrylate	1	147	0.98 (0.04-3.20)
40.	Octylacrylate	1	147	0.98 (0.04-3.20)
41.	Latex	4	500	0.90 (0.26-1.91)
42.	Tetracaine	3	391	0.89 (0.20-2.06)
43.	Ylang-ylang oil	3	391	0.89 (0.20-2.06)
44.	Iodopropynyl butylcarbamate	3	391	0.89 (0.20-2.06)
45.	Hydroxyethyl methacrylate (2-HEMA)	2	308	0.80 (0.11-2.10)
46.	Ethylene glycol dimethacrylate (EGDMA)	2	308	0.80 (0.11-2.10)
47.	1,3-Diphenylguanidine	2	308	0.80 (0.11-2.10)
48.	Triethanolamine	1	200	0.73 (0.03-2.36)
49.	Naphthyl mix	6	1023	0.63 (0.24-1.21)
50.	Cocamide diethanolamine	2	391	0.63 (0.09-1.66)
51.	Prilocaine	2	391	0.63 (0.09-1.66)
52.	Phenylmercuric nitrate	5	1023	0.54 (0.18-1.08)
53.	Dodecylmercaptan	5	1023	0.54 (0.18-1.08)
54.	Nystatin	2	500	0.49 (0.07-1.30)
55.	Sodium fusidate	2	500	0.49 (0.07-1.30)
56.	PPD dichloride	1	323	0.45 (0.02-1.47)

57.	Bismarck brown	1	329	0.44 (0.02-1.44)
58.	Lidocaine	1	391	0.37 (0.01-1.22)
59.	Dibucaine	1	391	0.37 (0.01-1.22)
60.	Butylmethoxyphenol	2	670	0.37 (0.05-0.97)
61.	Oleamidopropyldimethylamine	2	670	0.37 (0.05-0.97)
62.	Span 80	2	670	0.37 (0.05-0.97)
63.	Tegobetaine L7	2	670	0.37 (0.05-0.97)
64.	Bisphenol A	3	1023	0.34 (0.08-0.79)
65.	White petrolatum	0	670	0 (0-0.45)
66.	Tego 103 G	0	670	0 (0-0.45)
67.	Penicillin	0	585	0 (0-0.51)
68.	Trichlorocarbanile	0	585	0 (0-0.51)
69.	Benzophenone-3	0	391	0 (0-0.77)
70.	Phenoxyethanol	0	391	0 (0-0.77)
71.	Dimethyloldihydroxyethylene urea	0	391	0 (0-0.77)
72.	Bisphenol F	0	391	0 (0-0.77)
73.	Ammoniumtetrachloroplatinate (platinum)	0	308	0 (0-0.97)
74.	Zinc-diethyldithiocarbamate	0	308	0 (0-0.97)
75.	Tetramethylthiuram disulfide (TMTD)	0	308	0 (0-0.97)
76.	Anthraquinone	0	102	0 (0-2.94)
77.	Irgasan	0	102	0 (0-2.94)



**Πίνακας 2.** Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων, με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης.

	Αλλεργιογόνο	Μελέτες	Θετικά	Σύνολο	Αναλογίες θετικών αντιδράσεων (%)		P-value για Q test	I <sup>2</sup> (95% CI)
					REM (95% CI)	FEM (95% CI)		
1.	Nickel sulphate	43	2811	20010	14.52 (12.31-16.89)	13.31 (12.84-13.79)	<.001	95 (94-96)
2.	Ammonium persulphate	2	88	489	11.09 (0.05-16.99)	16.00 (12.91-19.39)	.001	98 (96-99)
3.	Gold	2	45	510	9.34 (6.00-13.31)	8.90 (6.61-11.53)	.19	40 (0-**)
4.	Thimerosal	25	1056	14183	6.19 (3.91-8.96)	6.12 (5.72-6.51)	<.001	97 (97-98)
5.	P-toluene diamine	2	64	864	6.03 (1.02-31.64)	4.78 (3.46-6.31)	<.001	99 (98-100)
6.	Palladium chloride	3	73	1155	5.95 (3.93-8.37)	6.34 (5.02-7.82)	.12	54 (0-87)
7.	Cobalt chloride	32	712	14357	5.91 (4.68-7.27)	4.57 (4.24-4.91)	<.001	90 (87-92)
8.	Metallic mercury	4	66	1556	5.33 (1.02-12.74)	3.53 (2.67-4.51)	<.001	95 (90-97)
9.	Mercuric chloride	5	54	1286	5.22 (3.64-7.04)	4.96 (3.72-6.39)	.02	65 (7-87)
10.	Tosylamide formaldehyde resin	2	16	493	5.15 (0.17-22.94)	2.29 (1.16-3.79)	<.001	96 (89-99)
11.	P-aminophenol	2	19	652	4.66 (0.09-15.53)	4.61 (3.15-6.36)	<.001	96 (88-99)
12.	Fragrance mix	30	642	16927	4.04 (3.21-4.98)	3.57 (3.29-3.85)	<.001	87 (82-90)
13.	Ethylmercuric chloride	3	47	1842	3.70 (0.18-11.41)	1.69 (1.15-2.34)	<.001	97 (95-99)
14.	Benzoyl peroxide	4	44	1208	3.68 (0.91-8.20)	3.15 (2.25-4.20)	<.001	91 (80-96)
15.	Bacitracin	2	18	518	3.64 (2.20-5.42)	3.64 (2.20-5.42)	.67	0 (0-**)
16.	Cinnamic aldehyde	3	16	631	3.19 (0.13-10.08)	1.93 (1.02-3.15)	<.001	91 (76-97)
17.	Mix of cassia and citronella oils	2	12	826	3.14 (2.06-4.43)	3.14 (2.06-4.43)	.96	0 (0-**)
18.	P-aminoazobenzene (PAAB)	5	56	2317	3.12 (0.83-6.81)	1.92 (1.41-2.52)	<.001	93 (87-96)
19.	Thiosalicylic acid	3	20	1382	2.98 (0.04-10.32)	0.83 (0.42-1.37)	<.001	95 (89-98)
20.	Potassium dichromate	34	376	14393	2.93 (2.15-3.83)	2.28 (2.03-2.52)	<.001	88 (84-91)
21.	Phenylmercuric acetate	4	109	2719	2.86 (0.22-8.37)	3.15 (2.52-3.83)	<.001	97 (95-98)
22.	Benzalkonium chloride	3	24	1540	2.73 (0.22-7.90)	1.14 (0.67-1.73)	<.001	94 (85-97)
23.	Ammoniated mercury	10	275	7027	2.63 (1.62-3.89)	2.71 (2.35-3.10)	<.001	88 (79-93)
24.	Amerchol L-101	5	40	1634	2.54 (1.84-3.37)	2.54 (1.84-3.37)	.53	0 (0-79)
25.	Neomycin sulphate	33	441	17228	2.34 (1.51-3.35)	2.00 (1.80-2.22)	<.001	93 (92-95)

26.	Balsam of Peru	32	276	13520	2.29 (1.71-2.96)	1.87 (1.64-2.10)	<.001	81 (75-86)
27.	Wool alcohols	27	389	13971	2.25 (1.46-3.22)	2.38 (2.13-2.63)	<.001	91 (88-93)
28.	Glyceryl thioglycolate	3	34	828	2.17 (0.22-11.28)	2.55 (1.59-3.74)	<.001	97 (93-98)
29.	Wood tars	5	30	2023	2.10 (0.39-5.13)	1.06 (0.65-1.54)	<.001	91 (82-96)
30.	Nitrofurantoin	3	4	500	2.03 (0.09-9.66)	0.99 (0.31-2.05)	<.001	92 (81-97)
31.	Cocamidopropyl betaine	2	32	1704	1.93 (1.33-2.63)	1.93 (1.33-2.63)	.64	0 (-**)
32.	P-Phenylenediamine (PPD)	29	264	13324	1.85 (1.23-2.62)	1.65 (1.45-1.88)	<.001	88 (84-91)
33.	Chloramphenicol	4	6	1349	1.77 (0.32-4.35)	1.14 (0.64-1.77)	<.001	86 (67-94)
34.	Para Tertiary Butylphenol Formaldehyde Resin (PTBFR)	19	128	7952	1.69 (1.21-2.25)	1.55 (1.29-1.84)	<.001	66 (44-79)
35.	Turpentine	11	93	7219	1.59 (0.87-2.52)	1.62 (1.34-1.92)	<.001	85 (76-91)
36.	Disperse blue 124 (DB124)	2	34	2192	1.58 (1.09-2.17)	1.58 (1.10-2.15)	.30	7 (0-**)
37.	Disperse blue 106 (DB106)	4	18	1320	1.58 (0.72-2.78)	1.40 (0.83-2.10)	.12	48 (0-83)
38.	Panthenol	2	7	455	1.57 (0.48-9.90)	0.85 (0.22-1.91)	<.001	94 (80-98)
39.	Compositae mix	4	22	1513	1.55 (0.35-3.62)	1.28 (0.78-1.92)	<.001	84 (58-93)
40.	Ethylene urea melamine- formaldehyde	2	7	523	1.51 (0.65-2.73)	1.51 (0.65-2.73)	.72	0 (0-**)
41.	Propolis	6	93	5519	1.48 (0.52-2.93)	1.45 (1.14-1.77)	<.001	93 (87-96)
42.	Hydroquinone	3	28	1866	1.41 (0.61-2.52)	1.41 (0.61-2.52)	.09	58 (0-88)
43.	Colophony	30	265	15343	1.40 (0.96-1.93)	1.54 (1.35-1.75)	<.001	83 (77-88)
44.	Propylene glycol	7	50	3011	1.34 (0.43-2.73)	1.45 (1.06-1.91)	<.001	84 (69-92)
45.	Mixed dialkyl thioureas	2	6	518	1.32 (0.52-2.48)	1.32 (0.52-2.48)	.53	0 (0-**)
46.	Cobalt nitrate	3	27	1687	1.29 (0.15-3.53)	1.43 (0.93-2.06)	<.001	88 (65-96)
47.	Methylchloroisothiazolinone/m ethylisothiazolinone (Kathon CG)	21	198	10400	1.25 (0.59-2.13)	1.43 (1.22-1.67)	<.001	92 (88-94)
48.	Disperse orange (DO3)	5	43	3321	1.25 (0.80-1.80)	1.32 (0.96-1.73)	.19	35 (0-75)
49.	MBT mix	3	22	1866	1.25 (0.79-1.80)	1.25 (0.79-1.80)	.69	0 (0-90)
50.	Mercapto mix	18	97	8939	1.23 (0.74-1.84)	0.95 (0.75-1.15)	<.001	79 (67-86)
51.	Cetyl stearyl alcohol	2	2	241	1.19 (0.22-2.95)	1.19 (0.22-2.95)	.93	0 (0-**)
52.	Disperse red 1 (DR1)	4	42	3191	1.16 (0.50-2.09)	1.28 (0.92-1.69)	.005	76 (35-91)

53.	4-Hexylresorcin	4	10	1165	1.14 (0.27-2.62)	0.82 (0.38-1.42)	.03	68 (7-89)
54.	Formaldehyde	30	142	13618	1.11 (0.75-1.58)	0.89 (0.74-1.05)	<.001	79 (71-85)
55.	Mercaptobenzothiazole	19	91	8008	1.10 (0.66-1.63)	1.02 (0.81-1.25)	<.001	76 (62-84)
56.	Disperse yellow 3 (DY3)	4	37	3191	1.08 (0.61-1.68)	1.17 (0.83-1.58)	.01	51 (0-84)
57.	Bronopol	4	10	1218	1.04 (0.09-3.00)	0.63 (0.26-1.15)	.001	82 (52-93)
58.	Tixocortol pivalate	6	20	2313	1.02 (0.16-2.59)	0.53 (0.28-0.87)	<.001	88 (76-94)
59.	Thiuram mix	25	123	11479	1.01 (0.62-1.49)	0.91 (0.75-1.09)	<.001	80 (71-86)
60.	Methyldibromoglutaronitrile + Phenoxyethanol (Euxyl K 400)	8	70	5594	0.99 (0.55-1.54)	1.23 (0.96-1.53)	.004	66 (28-84)
61.	PPD mix	8	22	2611	0.99 (0.48-1.68)	0.84 (0.53-1.24)	.04	53 (0-79)
62.	Hydrocortisone-17-butyrate	2	3	497	0.96 (0.30-6.14)	0.34 (0.02-1.05)	.004	88 (53-97)
63.	Black rubber mix	8	26	3520	0.88 (0.28-1.81)	0.57 (0.35-0.84)	<.001	82 (65-90)
64.	Sesquiterpene lactone mix	6	10	1475	0.85 (0.27-1.77)	0.66 (0.31-1.14)	.04	56 (0-82)
65.	Carba mix	14	41	5671	0.83 (0.47-1.31)	0.68 (0.48-0.91)	.001	62 (33-79)
66.	Diazolidinyl urea	5	13	1678	0.81 (0.21-1.78)	0.73 (0.38-1.19)	.02	65 (9-87)
67.	Imidazolidinylurea	10	37	4929	0.80 (0.58-1.07)	0.80 (0.58-1.07)	.56	0 (0-62)
68.	Eugenol	2	5	1148	0.79 (0.01-2.76)	0.45 (0.15-0.93)	.08	67 (0-93)
69.	Ethylenediamine	16	55	7412	0.77 (0.44-1.18)	0.69 (0.51-0.89)	<.001	67 (43-80)
70.	Ethyl acrylate	3	4	668	0.77 (0.19-1.73)	0.71 (0.22-1.49)	.29	20 (0-92)
71.	Methyldibromo glutaronitrile	2	16	1158	0.76 (0.10-4.22)	1.12 (0.59-1.80)	<.001	94 (79-98)
72.	Span 20	2	12	1764	0.74 (0.39-1.18)	0.74 (0.39-1.18)	.80	0 (0-**) )
73.	Diaminodiphenylmethane	3	25	2349	0.73 (0.04-2.23)	0.91 (0.57-1.34)	<.001	90 (73-96)
74.	N-Isopropyl-N'-phenyl paraphenylenediamine (IPPD)	10	23	3458	0.71 (0.26-1.39)	0.55 (0.32-0.82)	<.001	73 (49-86)
75.	1,3-Dimethylol-5,5-dimethylhydantoin	2	3	516	0.68 (0.15-1.57)	0.68 (0.15-1.57)	.33	0 (0-**) )
76.	P-dimethylaminoazobenzene (PDAAB)	3	19	2862	0.66 (0.29-1.19)	0.68 (0.41-1.01)	.11	55 (0-87)
77.	Merbromin	2	5	908	0.66 (0.02-2.17)	0.55 (0.17-1.13)	.05	74 (0-94)
78.	N,N'-1,2-ethane diylbis-(N-(carboxymethyl)glycine)	2	1	240	0.59 (0.01-2.06)	0.59 (0.02-1.95)	.29	11 (0-**) )

	(EDTA )							
79.	Quaternium-15	17	37	6972	0.58 (0.24-1.07)	0.34 (0.22-0.50)	<.001	80 (69-87)
80.	Paraben mix	21	70	11663	0.54 (0.31-0.83)	0.53 (0.41-0.67)	<.001	70 (53-81)
81.	Budesonide	4	8	1622	0.51 (0.01-1.73)	0.32 (0.11-0.66)	.001	82 (54-93)
82.	Benzocaine	18	57	7571	0.50 (0.24-0.86)	0.64 (0.48-0.83)	<.001	72 (55-83)
83.	Quinoline-mix	7	10	3209	0.44 (0.14-0.92)	0.29 (0.14-0.51)	.02	59 (6-82)
84.	Cinnamyl alcohol	2	4	1148	0.43 (0.10-0.99)	0.41 (0.12-0.85)	.30	9 (0-**)
85.	Promethazine	3	3	1010	0.35 (0.04-0.98)	0.34 (0.08-0.80)	.24	30 (0-93)
86.	Caine mix	4	8	2249	0.35 (0.02-1.12)	0.28 (0.10-0.54)	.005	77 (37-92)
87.	Sulfanilamide	2	8	1608	0.32 (0.01-1.59)	0.43 (0.17-0.81)	.006	87 (47-97)
88.	Epoxy resin	16	18	6985	0.30 (0.18-0.44)	0.30 (0.18-0.44)	.61	0 (0-52)
89.	Methyl methacrylate	4	4	1694	0.28 (0.04-0.76)	0.25 (0.07-0.55)	.19	37 (0-78)
90.	Primin	3	2	1008	0.26 (0.04-0.70)	0.26 (0.04-0.67)	.34	7 (0-90)
91.	Clioquinol	5	6	4322	0.24 (0.02-0.72)	0.09 (0.02-0.21)	.004	74 (36-90)
92.	Chloroxylenol	2	0	519		0 (0-0.58)		
93.	Triamcinolone acetone	2	0	518		0 (0-0.58)		
94.	Glutaral	2	0	532		0 (0-0.56)		
95.	P-Toluenesulfonamide-formaldehyde resin	2	0	797		0 (0-0.38)		

\*\* Ανώτατο CI δεν μπορούσε να ορισθεί

Η θειομερσάλη (θειοσαλικυλικό οξύ)<sup>37</sup> και το Νικέλιο<sup>38</sup> εξετάστηκαν σε διάφορες συγκεντρώσεις στην ίδια μελέτη. Για τη θειομερσάλη, δεν ήταν δυνατό να διευκρινιστεί ο αριθμός των παιδιών που εξετάστηκαν με τις συγκεκριμένες συγκεντρώσεις. Ακόμη και μετά από επικοινωνία με τους συγγραφείς δεν ήταν δυνατή η περαιτέρω διευκρίνιση και συμπεριλάβαμε ολόκληρο τον πληθυσμό που έδωσε θετικές αντιδράσεις. Το νικέλιο εξετάστηκε σε 3 διαφορετικές συγκεντρώσεις, εκ των οποίων επιλέξαμε την υψηλότερη, η οποία συνέπιπτε με τη συγκέντρωση του νικελίου στη στάνταρτ σειρά.

#### 2.2.4 Αναλογία θετικών αντιδράσεων σε κάθε αλλεργιογόνο: μετα-ανάλυση

Οι αναλογίες των θετικών αντιδράσεων για κάθε αλλεργιογόνο που εξετάστηκε σε τουλάχιστον 2 μελέτες φαίνεται στον πίνακα 2. Ένα σύνολο 59 αλλεργιογόνων είχε ποσοστά θετικών αντιδράσεων τουλάχιστον 1%, και 18 από αυτά εξετάστηκαν σε τουλάχιστον 10 μελέτες το καθένα. Μόνο το νικέλιο και το υπερθειικό αμμώνιο υπερέχον του 10% και άλλα 8 αλλεργιογόνα έδωσαν θετικά ποσοστά μεταξύ 5-10% (χρυσός, θειομερσάλη, p-τολουενοδιαμίνη, χλωρίδιο του παλλαδίου, χλωρίδιο του κοβαλτίου, μεταλλικός υδράργυρος, χλωρίδιο του υδραργύρου, ρητίνη τοσυλαμίδη φορμαλδεΰδης) (Πίνακας 2). Για 21 αλλεργιογόνα, το κατώτερο 95% ΔΕ υπολογισμένο με μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων επιβεβαίωσε ότι η αναλογία θετικών αντιδράσεων ήταν τουλάχιστον 1%.

Για 77 από τα 95 αλλεργιογόνα, υπήρχε ένδειξη για στατιστικά σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών. Για 74 από τα 95 αλλεργιογόνα, το στατιστικό  $I^2$  ξεπερνούσε το 25%, για 69 εξ αυτών ξεπερνούσε το 50%, και για 48 ξεπερνούσε το 75%.

Βασιζόμενοι στο ανώτερο 95% ΔΕ, 29 από τα 172 εξεταζόμενα αλλεργιογόνα ήταν απίθανο να βρεθούν θετικά σε 1% του παιδιατρικού πληθυσμού (πίνακας 2 και συμπληρωματικός πίνακας 1). Οχτώ από αυτά τα 29 αλλεργιογόνα είχαν εκτιμηθεί σε τουλάχιστον 3 μελέτες: το μείγμα παραβενών (αναφερόμενο σε εικοσιμία μελέτες), η βενζοκαΐνη (αναφερόμενη σε δεκαοχτώ μελέτες), η εποξεική ρητίνη (αναφερόμενη σε δεκαέξι μελέτες), το μείγμα κινολινών (αναφερόμενο σε επτά μελέτες), η κλιοκινόλη (αναφερόμενη σε πέντε μελέτες), το μεθυλμεθακρυλικό (αναφερόμενο σε τέσσερις μελέτες), η προμεθαζίνη και η πριμίνη (αναφερόμενες σε τρεις μελέτες αντιστοίχως).

### 2.2.5 Σειρές αλλεργιογόνων

Στις δημοσιευμένες μελέτες χρησιμοποιήθηκαν 9 διαφορετικές σειρές αλλεργιογόνων, συμπεριλαμβάνοντας την Ευρωπαϊκή σειρά (European standard series) σε 10 μελέτες, την T.R.U.E.® Test standard series σε 3 μελέτες, τη σειρά αλλεργιογόνων της Πορτογαλικής Εταιρείας Δερματίτιδας εξ Επαφής (Portuguese Contact Dermatitis Group) σε 2 μελέτες, τη σειρά αλλεργιογόνων της Ισπανικής Εταιρείας για τη Διερεύνηση της Δερματίτιδας εξ Επαφής (Grupo Espanol para la Investigacion de la Dermatitis de Contacto) σε 1 μελέτη, της Ιταλικής Εταιρείας για τη Διερεύνηση της Δερματίτιδας εξ Επαφής και του Περιβάλλοντος (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali) σε 2 μελέτες, της Βρετανικής Εταιρείας Δερματίτιδας εξ Επαφής (British Contact Dermatitis Society Standard Series) σε 1 μελέτη, της Εταιρείας Δερματίτιδας εξ Επαφής Βορείου Αμερικής (North American Contact Dermatitis Group Standard Series) σε μια μελέτη, και της Εταιρείας Δερματίτιδας εξ Επαφής Βορείου Αμερικής και Ερευνητικής Ομάδας Δερματίτιδας εξ Επαφής της Αμερικανικής Ακαδημίας Δερματολογίας (North American Contact Dermatitis Group and the Task Force on Contact Dermatitis of the American Academy of Dermatology) σε μία ακόμη μελέτη.

Μεταξύ των αλλεργιογόνων που φαινόταν απίθανο να βρεθούν θετικά ποσοστά της τάξης του 1% του παιδιατρικού πληθυσμού ήταν η εποξεική ρητίνη, το Span 80, η βουτυλμεθοξυφαινόλη, η ολεαμιδοπροπυλδιμεθυλαμίνη και το Tegobetaine L7 (βηταΐνη προερχόμενη από ινδική καρύδα). Η εποξεική ρητίνη συμπεριελήφθη σε αρκετές των εξεταζομένων σειρών, όπως η Ευρωπαϊκή σειρά, η T.R.U.E.® Test standard series, η Πορτογαλική σειρά (Portuguese Contact Dermatitis Group) και η Βραζιλιάνικη σειρά (FDA Allergenic, Rio de Janeiro, Brazil). Το Span 80, η βουτυλμεθοξυφαινόλη, η ολεαμιδοπροπυλδιμεθυλαμίνη και το Tegobetaine L7

περιγράφηκαν από τους Manzini et al (157) ως μέρος μιας εκτεταμένης Ευρωπαϊκής σειράς. Ωστόσο δεν είναι σύνηθες να χρησιμοποιούνται στην Ευρωπαϊκή σειρά.

### **2.2.6 Επιλεκτική αναφορά**

Δε βρήκαμε καμία μελέτη για την οποία θα μπορούσε να επιβεβαιωθεί η επιλεκτική αναφορά. Παρόλα αυτά, για επτά άρθρα, (89,162,164,168,171,177, 181) δεν μπορούσαμε να είμαστε σίγουροι αν οι θετικές αντιδράσεις σε τουλάχιστον 1% καταγράφηκαν για όλα τα αλλεργιογόνα. Ακόμη και μετά από επικοινωνία με τους συγγραφείς δεν μπορέσαμε να φτάσουμε σε ένα συμπέρασμα, είτε γιατί η πληροφορία ήταν ανεπαρκής, είτε επειδή δεν υπήρχε ανταπόκριση από το συγγραφέα. Συνεπώς, δεν μπορέσαμε να αποκλείσουμε την πιθανότητα επιλεκτικής αναφοράς για τις 7 αυτές μελέτες. Εξαιρώντας αυτές τις 7 μελέτες από τους υπολογισμούς, και πραγματοποιώντας εκ νέου τις αναλύσεις, δεν προέκυψαν αξιοσημείωτες διαφορές (συμπληρωματικός πίνακας 2).

**Συμπληρωματικός πίνακας 2.** Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων, με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης μετά την εξαίρεση μελετών με πιθανή επιλεκτική αναφορά

	Αλλεργιογόνο	Μελέτες	Θετικά	Σύνολο	Αναλογία θετικών αντιδράσεων (%)		P-value για Q test	I2 (95% CI)
					REM (95% CI)	FEM (95% CI)		
1.	Nickel sulphate	38	2220	16895	13.86 (11.53-16.40)	12.38 (11.89-12.87)	<0.001	95 (94-96)
2.	Palladium chloride	2	69	1008	6.94 (5.44-8.56)	6.94 (5.44-8.56)	0.975	0 (0-**)
3.	Thimerosal	23	929	11506	6.46 (3.83-9.72)	6.46 (6.03-6.94)	<0.001	98 (97-98)
4.	Cobalt chloride	27	570	11242	5.67 (4.30-7.22)	4.64 (4.26-5.04)	<0.001	90 (87-93)
5.	Mercuric chloride	4	48	1139	4.37 (2.54-6.68)	4.16 (3.15-5.33)	0.010	74 (26-91)
6.	Fragrance mix	27	569	14296	3.95 (3.07-4.91)	3.75 (3.46-4.08)	<0.001	86 (81-90)
7.	Benzoyl peroxide	3	40	1061	3.89 (0.52-10.17)	3.17 (2.20-4.30)	<0.001	94 (86-97)
8.	Potassium dichromate	32	338	13909	2.68 (1.96-3.53)	2.13 (1.89-2.38)	<0.001	87 (83-90)
9.	Neomycin sulphate	29	378	14304	2.20 (1.29-3.37)	1.97 (1.75-2.20)	<0.001	94 (92-95)
10.	P-aminoazobenzene (PAAB)	3	38	2036	1.97 (0.22-5.44)	1.55 (1.06-2.13)	<0.001	94 (85-97)
11.	Wool Alcohols	24	267	11194	1.93 (1.16-2.90)	1.99 (1.73-2.25)	<0.001	90 (87-93)
12.	Balsam of Peru	28	223	12744	1.84 (1.40-2.32)	1.68 (1.47-1.91)	<0.001	70 (56-79)
13.	ParaTertiary Butyl Phenol Formaldehyde Resin (PTBFR)	17	116	7468	1.60 (1.11-2.19)	1.49 (1.24-1.78)	<0.001	68 (46-80)
14.	P-Phenylenediamine (PPD)	26	234	12886	1.53 (0.97-2.22)	1.53 (1.33-1.76)	<0.001	87 (83-91)
15.	Wood tars	4	21	1876	1.40 (0.13-3.99)	0.83 (0.46-1.28)	<0.001	90 (77-96)
16.	Disperse red 1 (DR1)	3	34	2093	1.32 (0.47-2.59)	1.59 (1.10-2.17)	0.015	76 (22-93)
17.	Propylene glycol	6	47	2864	1.21 (0.29-2.73)	1.41 (1.01-1.88)	<0.001	86 (73-93)
18.	Colophony	26	152	12419	1.14 (0.80-1.54)	1.15 (0.97-1.34)	<0.001	71 (57-80)
19.	Disperse orange (DO3)	4	28	2223	1.13 (0.55-1.92)	1.27 (0.85-1.78)	0.111	50 (0-84)
20.	Mercaptobenzothiazole	18	84	7671	1.05 (0.61-1.59)	0.98 (0.76-1.21)	<0.001	76 (62-85)
21.	Formaldehyde	28	132	13181	1.04 (0.67-1.49)	0.85 (0.70-1.02)	<0.001	79 (71-85)
22.	Disperse yellow 3 (DY3)	3	20	2093	0.88 (0.39-1.58)	0.98 (0.60-1.45)	0.104	50 (0-85)
23.	Thiuram mix	23	102	10951	0.83 (0.51-1.24)	0.83 (0.67-1.01)	<0.001	74 (61-83)



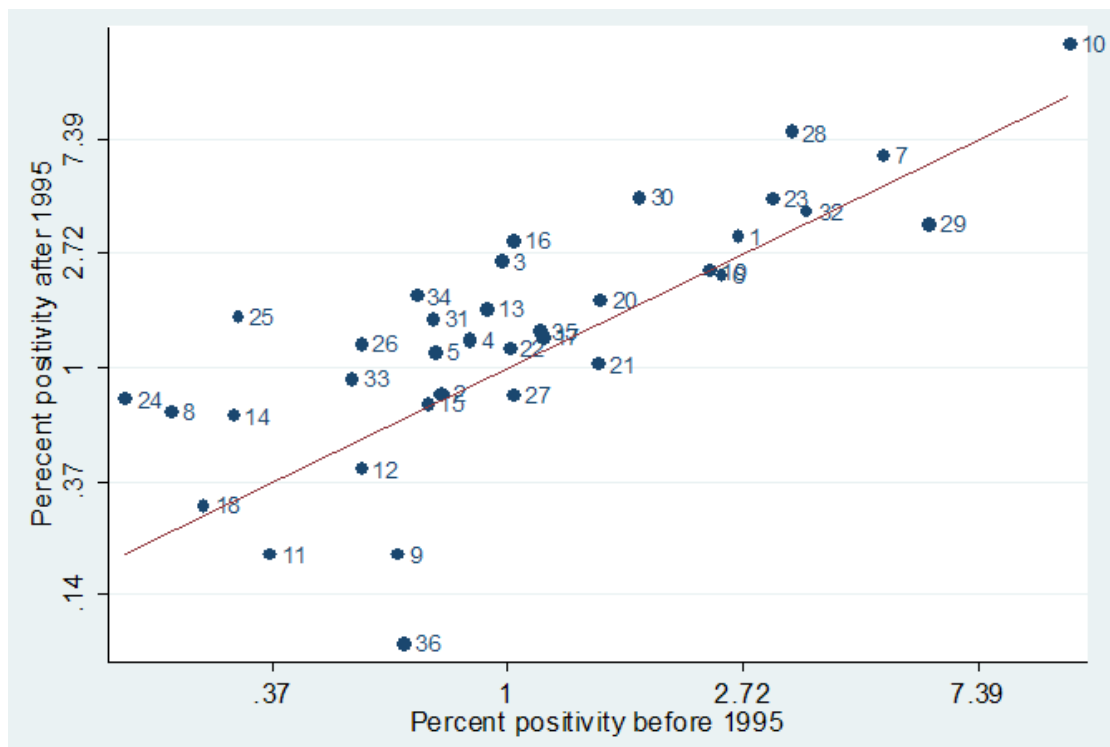
24.	P-dimethylaminoazobenzene (PDAAB)	2	15	1764	0.83 (0.33-1.57)	0.88 (0.50-1.36)	0.154	51 (0-87)
25.	Ethyl acrylate	2	3	521	0.83 (0.03-2.70)	0.65 (0.14-1.51)	0.128	57 (0-90)
26.	4-Hexylresorcin	3	6	1018	0.75 (0.13-1.89)	0.61 (0.23-1.18)	0.102	56 (0-87)
27.	Tixocortol pivalate	5	10	2122	0.53 (0.06-1.47)	0.34 (0.14-0.63)	0.001	79 (51-91)
28.	Quaternium-15	16	33	6872	0.49 (0.19-0.94)	0.32 (0.20-0.46)	<0.001	79 (66-87)
29.	Paraben mix	20	63	11326	0.48 (0.27-0.75)	0.50 (0.38-0.64)	<0.001	67 (48-80)
30.	Methyl methacrylate	3	2	1547	0.18 (0.03-0.45)	0.18 (0.03-0.45)	0.723	0 (0-85)

\*\* Ανώτατο CI δεν μπορούσε να ορισθεί

### 2.2.7 Αναλύσεις ευαισθησίας

Τριάντα-έξι αλλεργιογόνα εκτιμήθηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες, τόσο πριν, όσο και μετά το 1995. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης (Συμπληρωματικός πίνακας 3 και 4) έδειξαν ότι ήταν σημαντικά πιθανότερο, οι αναλογίες των θετικών αντιδράσεων μετά το 1995, να είναι υψηλότερες σε σύγκριση με αυτές πριν το 1995 ( $P$ -value = 0.0014) (Γράφημα 2).

**Γράφημα 2:** Στον κάθετο άξονα, απεικονίζεται η συχνότητα των θετικών ποσοστών για κάθε αλλεργιογόνο που εξετάστηκε σε τουλάχιστον 2 μελέτες πριν και μετά το 1995 (N=36 αλλεργιογόνα), όταν συμπεριελήφθησαν μελέτες μόνο μετά το 1995. Στον οριζόντιο άξονα, απεικονίζεται η συχνότητα των θετικών ποσοστών, όταν για κάθε αλλεργιογόνο από τα ανωτέρω, συμπεριελήφθησαν μελέτες μόνο πριν το 1995. Η συχνότητα των θετικών ποσοστών ήταν στατιστικά υψηλότερη στις μελέτες μετά το 1995 συγκριτικά με αυτές πριν το 1995 ( $z = -3,205$ ,  $P$ -value = 0.0014).



1, Potassium dichromate ; 2, Ethylenediamine; 3, PPD ; 4, PPD mix; 5, Thiuram mix; 6, Neomycin sulphate; 7, Cobalt chloride; 8, Benzocaine; 9, Caine mix; 10, Nickel sulphate; 11, Clioquinol; 12, Quinoline mix; 13, Colophony; 14, Paraben mix; 15, IPPD; 16, Wool alcohols; 17, Mercapto mix; 18, Epoxy resin; 19, Balsam of Peru; 20, PTBFR; 21, Mercaptobenzothiazole; 22, Formaldehyde; 23, Fragrance mix; 24, Quaternium-15; 25, Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone; 26, Carba mix; 27, Black rubber mix; 28, Thimerosal; 29, Mercuric Chloride; 30, Ammoniated mercury; 31, Turpentine; 32, Benzoyl peroxide; 33, Imidazolidinylurea; 34, Propylene glycol; 35, 4-Hexylresorcin; 36, Methyl methacrylate

**Συμπληρωματικός πίνακας 3.** Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων, με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης, μετά την εξαίρεση μελετών που δημοσιεύθηκαν πριν το 1995

	Αλλεργιογόνο	Μελέτες	Θετικά	Σύνολο	Αναλογία θετικών αντιδράσεων (%)		P-value για Q test	I2 (95% CI)
					REM (95% CI)	FEM (95% CI)		
1.	Nickel sulphate	27	2229	13905	16.89 (14.49-19.47)	15.63 (15.06-16.26)	<.001	93 (91-94)
2.	Gold	2	45	510	9.34 (6.00-13.31)	8.90 (6.61-11.53)	.19	40 (0-**)
3.	Thimerosal	17	945	10650	7.82 (4.61-11.79)	7.48 (7.01-7.99)	<.001	98 (97-98)
4.	Palladium chloride	2	69	1008	6.94 (5.44-8.56)	6.94 (5.44-8.56)	.98	0 (0-**)
5.	Cobalt chloride	22	538	10530	6.41 (4.83-8.20)	4.72 (4.33-5.13)	<.001	91 (88-93)
6.	P-Toluene diamine	2	64	864	6.03 (1.02-31.64)	4.78 (3.46-6.31)	<.001	99 (98-100)
7.	Tosylamide formaldehyde resin	2	16	493	5.15 (0.17-22.94)	2.29 (1.16-3.79)	<.001	96 (89-99)
8.	Benzalkonium chloride	2	21	517	4.83 (1.60-9.66)	4.08 (2.55-5.95)	.06	0 (0-**)
9.	Ammoniated mercury	6	240	4790	4.43 (3.21-5.81)	4.98 (4.37-5.60)	.001	75 (42-89)
10.	Fragrance mix	23	564	14754	4.39 (3.38-5.49)	3.70 (3.40-4.01)	<.001	88 (83-91)
11.	Phenylmercuric acetate	3	104	1696	4.08 (0.59-10.53)	5.72 (4.68-6.88)	<.001	94 (87-98)
12.	Benzoyl peroxide	2	30	789	3.95 (0.01-15.74)	2.95 (1.89-4.24)	<.001	0 (0-**)
13.	Bacitracin	2	18	518	3.64 (2.20-5.42)	3.64 (2.20-5.42)	.67	0 (0-**)
14.	Mercuric chloride	3	29	867	3.49 (1.48-6.29)	3.37 (2.26-4.66)	.08	61 (0-89)
15.	Potassium dichromate	20	263	9429	3.14 (2.10-4.39)	2.46 (2.16-2.78)	<.001	89 (85-92)
16.	Wool alcohols	18	354	10270	3.01 (1.81-4.49)	3.00 (2.68-3.33)	<.001	93 (90-95)
17.	Amerchol L-101	5	40	1634	2.54 (1.84-3.37)	2.54 (1.84-3.37)	.53	0 (0-79)
18.	P-Phenylenediamine (PPD)	18	222	8905	2.52 (1.68-3.51)	2.28 (1.97-2.60)	<.001	85 (78-90)
19.	Nitrofurantoin	2	4	202	2.43 (0.77-4.98)	2.43 (0.77-4.98)	.98	0 (-**)
20.	Balsam of Peru	22	215	9811	2.32 (1.80-2.91)	2.15 (1.87-2.44)	<.001	65 (45-78)
21.	Neomycin sulphate	22	347	13180	2.25 (1.19-3.64)	1.96 (1.73-2.20)	<.001	95 (94-96)
22.	Glyceryl thioglycolate	3	34	828	2.17 (0.22-11.28)	2.55 (1.59-3.74)	<.001	97 (93-98)
23.	P-aminoazobenzene (PAAB)	4	40	2170	1.95 (0.39-4.64)	1.57 (1.09-2.13)	<.001	91 (80-96)
24.	Cocamidopropyl betaine	2	32	1704	1.93 (1.33-2.63)	1.93 (1.33-2.63)	.64	0 (-**)
25.	Propylene glycol	5	47	2279	1.88 (1.04-2.98)	2.06 (1.52-2.68)	.08	52 (0-82)

26.	Para Tertiary Butylphenol Formaldehyde Resin (PTBFR)	12	89	4982	1.81 (1.12-2.67)	1.69 (1.36-2.07)	<.001	73 (51-85)
27.	Bronopol	3	10	633	1.77 (0.89-2.95)	1.77 (0.89-2.95)	.70	0 (0-90)
28.	Disperse blue 106 (DB106)	3	17	1195	1.73 (0.63-3.37)	1.42 (0.83-2.17)	.06	65 (0-90)
29.	Colophony	20	236	11495	1.67 (1.13-2.31)	1.92 (1.68-2.19)	<.001	81 (71-87)
30.	Disperse blue 124 (DB124)	2	34	2192	1.58 (1.09-2.17)	1.58 (1.10-2.15)	.30	7 (0-**) )
31.	Methylchloroisothiazolinone/m ethylisothiazolinone (Kathon CG)	17	190	9101	1.57 (0.79-2.62)	1.81 (1.54-2.12)	<.001	91 (86-93)
32.	Compositae mix	4	22	1513	1.55 (0.35-3.62)	1.28 (0.78-1.92)	<.001	84 (58-93)
33.	Turpentine	6	76	4770	1.53 (1.12-2.00)	1.62 (1.27-1.99)	.25	25 (0-68)
34.	Ethylene urea melamine- formaldehyde	2	7	523	1.51 (0.65-2.73)	1.51 (0.65-2.73)	.72	0 (0-**) )
35.	Propolis	6	93	5519	1.48 (0.52-2.93)	1.45 (1.14-1.77)	<.001	93 (87-96)
36.	Disperse orange (DO3)	4	42	2992	1.45 (1.05-1.91)	1.45 (1.05-1.91)	.45	0 (0-85)
37.	Hydroquinone	3	28	1866	1.41 (0.61-2.52)	1.41 (0.61-2.52)	.09	58 (0-88)
38.	Disperse red 1 (DR1)	3	41	2862	1.39 (0.61-2.49)	1.40 (1.01-1.87)	.01	79 (32-93)
39.	Diaminodiphenylmethane	2	25	1764	1.39 (0.70-2.31)	1.45 (0.94-2.05)	.15	0 (0-**) )
40.	4-Hexylresorcin	2	5	433	1.36 (0.49-2.67)	1.36 (0.49-2.67)	.81	0 (0-**) )
41.	Mixed dialkyl thioureas	2	6	518	1.32 (0.52-2.48)	1.32 (0.52-2.48)	.53	0 (0-**) )
42.	Mercapto mix	11	59	5729	1.29 (0.59-2.25)	0.83 (0.61-1.09)	<.001	85 (74-91)
43.	PPD mix	4	7	679	1.28 (0.33-2.86)	1.08 (0.44-1.99)	.10	52 (0-84)
44.	MBT mix	3	22	1866	1.25 (0.79-1.80)	1.25 (0.79-1.80)	.69	0 (0-90)
45.	Carba mix	8	26	2733	1.24 (0.52-2.25)	0.87 (0.55-1.25)	.001	71 (39-86)
46.	Disperse yellow 3 (DY3)	3	36	2862	1.24 (0.75-1.85)	1.28 (0.90-1.72)	.17	44 (0-83)
47.	Formaldehyde	19	102	9325	1.19 (0.75-1.75)	0.99 (0.80-1.19)	<.001	76 (63-85)
48.	Cetyl stearyl alcohol	2	2	241	1.19 (0.22-2.95)	1.19 (0.22-2.95)	.93	0 (0-**) )
49.	Thiuram mix	18	96	8071	1.15 (0.63-1.82)	1.01 (0.80-1.24)	<.001	82 (72-88)
50.	Mercaptobenzothiazole	16	74	6786	1.04 (0.56-1.67)	0.94 (0.73-1.18)	<.001	78 (65-86)
51.	Cinnamic aldehyde	2	4	506	1.04 (0.16-2.65)	0.90 (0.26-1.91)	.2	0 (0-**) )
52.	Tixocortol pivalate	6	20	2313	1.02 (0.16-2.59)	0.53 (0.28-0.87)	<.001	88 (76-94)

53.	Methyldibromoglutaronitrile + Phenoxyethanol (Euxyl K 400)	8	70	5594	0.99 (0.55-1.54)	1.23 (0.96-1.53)	.004	66 (28-84)
54.	Hydrocortisone-17-butyrate	2	3	497	0.96 (0.30-6.14)	0.34 (0.02-1.05)	.004	88 (53-97)
55.	Imidazolidinylurea	7	32	3707	0.91 (0.63-1.24)	0.91 (0.63-1.24)	.52	0 (0-71)
56.	Sesquiterpene lactone mix	6	10	1475	0.85 (0.27-1.77)	0.66 (0.31-1.14)	.04	56 (0-82)
57.	Ethyl acrylate	2	3	521	0.83 (0.03-2.70)	0.65 (0.14-1.51)	.13	0 (0-**) )
58.	Diazolidinyl urea	5	13	1678	0.81 (0.21-1.78)	0.73 (0.38-1.19)	.02	65 (9-87)
59.	Ethylenediamine	8	30	5594	0.80 (0.41-1.32)	0.75 (0.50-1.04)	.03	54 (0-79)
60.	Black rubber mix	4	12	1876	0.79 (0.16-1.87)	0.60 (0.30-1.01)	.02	69 (11-89)
61.	Quaternium-15	13	33	5182	0.76 (0.29-1.48)	0.42 (0.26-0.62)	<.001	82 (70-89)
62.	Methyldibromo glutaronitrile	2	16	1158	0.76 (0.10-4.22)	1.12 (0.59-1.80)	<.001	94 (79-98)
63.	Span 20	2	12	1764	0.74 (0.39-1.18)	0.74 (0.39-1.18)	.80	0 (0-**) )
64.	N-Isopropyl-N'-phenyl paraphenylenediamine (IPPD)	7	17	2594	0.73 (0.18-1.63)	0.52 (0.28-0.83)	<.001	77 (52-89)
65.	Benzocaine	12	46	4756	0.69 (0.30-1.23)	0.86 (0.62-1.15)	<.001	71 (48-84)
66.	1.3-Dimethylol-5.5-dimethylhydantoin	2	3	516	0.68 (0.15-1.57)	0.68 (0.15-1.57)	.33	0 (0-**) )
67.	Paraben mix	14	61	8300	0.66 (0.34-1.08)	0.66 (0.50-0.84)	<.001	73 (54-84)
68.	P-dimethylaminoazobenzene (PDAAB)	3	19	2862	0.66 (0.29-1.19)	0.68 (0.41-1.01)	.11	55 (0-87)
69.	N,N'-1,2-ethane diylbis-(N-(carboxymethyl)glycine) (EDTA )	2	1	240	0.59 (0.01-2.06)	0.59 (0.02-1.95)	.29	11 (0-**) )
70.	Budesonide	4	8	1622	0.51 (0.01-1.73)	0.32 (0.11-0.66)	.001	82 (54-93)
71.	Quinoline-mix	3	3	1608	0.42 (0-1.69)	0.12 (0.01-0.35)	.01	78 (29-93)
72.	Epoxy resin	10	9	3849	0.30 (0.15-0.50)	0.30 (0.15-0.50)	.78	0 (0-62)
73.	Primin	3	2	1008	0.26 (0.04-0.70)	0.26 (0.04-0.67)	.34	7 (0-90)
74.	Clioquinol	3	2	2976	0.20 (0.02-1.05)	0.03 (0.00-0.12)	.01	76 (23-93)
75.	Caine mix	2	2	1358	0.20 (0.03-0.50)	0.20 (0.03-0.50)	.74	0 (0-**) )
76.	Methyl methacrylate	2	0	524	0.09 (0.02-0.52)	0.09 (0.02-0.52)	.72	0 (0-**) )
77.	Chloroxynolol	2	0	519		0 (0-0.58)		

78.	Triamcinolone acetonide	2	0	518		0 (0-0.58)		
79.	Glutaral	2	0	532		0 (0-0.56)		
80.	p-Toluenesulfonamide- formaldehyde resin	2	0	797		0 (0-0.38)		

\*\* Ανώτατο CI δεν μπορούσε να ορισθεί

**Συμπληρωματικός πίνακας 4.** Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων, με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης, μετά την εξαίρεση μελετών που δημοσιεύθηκαν μετά το 1995.

	Αλλεργιογόνο	Μελέτες	Θετικά	Σύνολο	Αναλογία θετικών αντιδράσεων (%)		P-value για Q test	I2 (95% CI)
					REM (95% CI)	FEM (95% CI)		
1.	Nickel sulphate	16	582	6105	10.81 (7.50-14.63)	8.65 (7.96-9.36)	<.001	95 (93-96)
2.	Mercuric Chloride	2	25	419	5.98 (3.59-8.96)	6.10 (4.03-8.59)	.24	27 (0-)
3.	Cobalt Chloride	10	174	3827	4.91 (2.98-7.27)	4.18 (3.57-4.85)	<.001	89 (82-93)
4.	Thiosalicylic acid	2	16	1148	3.74 (0.92-21.78)	0.66 (0.28-1.22)	<.001	97 (94-99)
5.	Metallic mercury	3	30	1248	3.57 (0.50-9.28)	2.20 (1.47-3.08)	<.001	88 (67-96)
6.	Benzoyl peroxide	2	14	419	3.55 (1.99-5.51)	3.55 (1.99-5.51)	.66	0 (0-)
7.	Thimerosal	8	111	3533	3.33 (1.65-5.54)	2.80 (2.28-3.37)	<.001	90 (83-94)
8.	Fragrance mix	7	78	2510	3.07 (1.60-5.00)	2.90 (2.28-3.59)	<.001	84 (68-92)
9.	Potassium dichromate	14	113	4964	2.65 (1.53-4.08)	1.93 (1.57-2.34)	<.001	87 (80-92)
10.	Neomycin sulphate	11	94	4048	2.48 (1.42-3.83)	2.12 (1.69-2.59)	<.001	82 (70-90)
11.	Balsam of Peru	10	61	3709	2.37 (1.00-4.28)	1.22 (0.88-1.59)	<.001	90 (84-94)
12.	Wood tars	4	29	1923	2.28 (0.30-6.05)	1.04 (0.63-1.53)	<.001	91 (82-96)
13.	Ammoniated mercury	4	35	2237	1.75 (0.36-4.12)	1.29 (0.87-1.81)	<.001	91 (80-96)
14.	ParaTertiarybutylphenol Formaldehyde Resin (PTBFR)	7	39	2970	1.48 (0.93-2.16)	1.34 (0.96-1.78)	<.001	45 (0-77)
15.	Mercaptobenzothiazole	3	17	2392	1.47 (0.87-2.22)	1.47 (0.87-2.22)	.37	0 (0-90)
16.	Cobalt nitrate	3	27	1687	1.29 (0.15-3.53)	1.43 (0.93-2.06)	<.001	88 (65-96)
17.	Mercapto Mix	7	38	3210	1.16 (0.59-1.91)	1.16 (0.82-1.55)	.01	65 (21-84)
18.	4-Hexylresorcin	2	5	732	1.15 (0.02-5.18)	0.56 (0.15-1.24)	.01	86 (46-97)
19.	Wool alcohols	9	35	3701	1.03 (0.73-1.37)	1.03 (0.73-1.37)	.79	0 (0-65)
20.	Black rubber mix	4	14	1644	1.03 (0.06-3.19)	0.52 (0.24-0.94)	<.001	90 (76-95)
21.	Formaldehyde	11	40	4293	1.01 (0.38-1.92)	0.69 (0.46-0.96)	<.001	84 (72-90)
22.	P-Phenylenediamine (PPD)	11	42	4419	0.98 (0.36-1.89)	0.70 (0.47-0.96)	<.001	85 (74-91)
23.	Ethylmercuric chloride	2	14	1608	0.98 (0.21-2.229)	0.86 (0.47-1.37)	.04	77 (1-95)
24.	Colophony	10	29	3848	0.92 (0.39-1.65)	0.64 (0.42-0.92)	<.001	75 (52-86)

25.	PPD mix	4	22	2356	0.85 (0.28-1.75)	0.77 (0.43-1.21)	.05	63 (0-87)
26.	Eugenol	2	5	1148	0.79 (0.01-2.76)	0.45 (0.15-0.93)	.08	67 (0-93)
27.	Ethylenediamine	8	25	3429	0.75 (0.25-1.51)	0.62 (0.38-0.91)	<.001	76 (52-88)
28.	Thiuram mix	7	27	3408	0.74 (0.26-1.45)	0.70 (0.45-1.02)	.001	75 (46-88)
29.	Turpentine	5	17	2449	0.73 (0.14-1.77)	0.57 (0.31-0.91)	<.001	81 (56-92)
30.	N-Isopropyl-N'-phenyl Paraphenylenediamine (IPPD)	3	6	864	0.71 (0.04-2.17)	0.63 (0.22-1.27)	.03	72 (4-92)
31.	Propylene glycol	2	3	732	0.68 (0.23-4.47)	0.23 (0.01-0.70)	.004	88 (54-97)
32.	Merbromin	2	5	908	0.66 (0.02-2.17)	0.55 (0.17-1.13)	.05	74 (0-94)
33.	Methyl methacrylate	2	4	1170	0.65 (0.00-2.46)	0.35 (0.09-0.77)	.07	70 (0-93)
34.	Caine mix	2	6	891	0.63 (0.14-3.83)	0.43 (0.11-0.96)	<.01	92 (71-98)
35.	Carba mix	6	15	2938	0.54 (0.24-0.97)	0.52 (0.30-0.83)	.14	40 (0-76)
36.	Quinoline-mix	4	7	1601	0.54 (0.24-0.96)	0.54 (0.24-0.96)	.85	0 (0-85)
37.	Imidazolidinylurea	3	5	1222	0.52 (0.19-1.00)	0.52 (0.19-1.00)	.80	0 (0-90)
38.	Chloramphenicol	3	5	1249	0.45 (0.02-1.42)	0.36 (0.11-0.76)	<.001	71 (1-91)
39.	Cinnamyl alcohol	2	4	1148	0.43 (0.10-0.99)	0.41 (0.12-0.85)	.30	9 (0-**) )
40.	Clioquinol	2	4	1346	0.37 (0.12-0.75)	0.37 (0.12-0.75)	.78	0 (0-**) )
41.	Sulfanilamide	2	8	1608	0.32 (0.01-1.59)	0.43 (0.17-0.81)	.01	87 (47-97)
42.	Methylchloroisothiazolinone/m ethylisothiazolinone (Kathon CG)	4	8	1799	0.32 (0.00-1.40)	0.23 (0.06-0.50)	<.001	86 (65-94)
43.	Paraben mix	7	9	3363	0.31 (0.11-0.62)	0.28 (0.13-0.48)	.11	42 (0-76)
44.	Epoxy resin	6	9	3136	0.28 (0.10-0.55)	0.30 (0.14-0.52)	.20	31 (0-72)
45.	Promethazine	2	2	908	0.26 (0.02-0.75)	0.27 (0.04-0.71)	.28	14 (0-**) )
46.	Benzocaine	6	11	2815	0.24 (0.03-0.66)	0.34 (0.16-0.58)	.02	65 (15-85)
47.	Quaternium-15	4	4	1790	0.20 (0.00-0.76)	0.16 (0.03-0.39)	.02	70 (13-89)

\*\* Ανώτατο CI δεν μπορούσε να ορισθεί



Εστιάζοντας την ανάλυσή μας σε παιδικό πληθυσμό ηλικίας έως 10 ετών, ο οποίος εξετάστηκε σε τουλάχιστον 10 μελέτες, μπορέσαμε να ανασύρουμε δεδομένα για τα ποσοστά θετικών αντιδράσεων 4 αλλεργιογόνων. Και για τα 4 αυτά αλλεργιογόνα, η ανάλυση ευαισθησίας έδωσε παρόμοια αποτελέσματα με αυτά της συνολικής μας ανάλυσης, στην οποία συμπεριλαμβανόταν ο συνολικός παιδικός πληθυσμός. Με βάση τα μοντέλα τυχαίων αποτελεσμάτων, τα θετικά ποσοστά (και τα 95% ΔΕ) ήταν τα ακόλουθα: 19.79% (14.10-26.21) για το νικέλιο, το οποίο εξετάστηκε σε 14 μελέτες, 5.65% (3.42-8.43) για το χλωρίδιο του κοβαλτίου, το οποίο εξετάστηκε σε 11 μελέτες, 4.45% (1.89-7.99) για τη νεομυκίνη, η οποία εξετάστηκε σε 10 μελέτες και 4.41% (1.97-7.77) για το μείγμα αρωμάτων, το οποίο εξετάστηκε επίσης σε 10 μελέτες (Συμπληρωματικός πίνακας 5).

Αλλεργιογόνο	Μελέτες	Θετικά	Σύνολο	Αναλογία θετικών αντιδράσεων (%)		P-value για Q test	I <sup>2</sup> (95% CI)
				REM (95% CI)	FEM (95% CI)		
Nickel sulphate	14	385	1778	19.79 (14.10-26.21)	20.88 (19.04-22.82)	<.001	89 (83-93)
Cobalt chloride	11	50	1130	5.65 (3.42-8.43)	4.33 (3.22-5.58)	.002	63 (30-81)
Neomycin sulphate	10	39	1131	4.45 (1.89-7.99)	2.85 (1.96-3.89)	<.001	81 (66-69)
Fragrance mix	10	88	1814	4.41(1.97-7.77)	4.20 (3.33-5.18)	<.001	87 (78-92)

**Συμπληρωματικός πίνακας 5.** Αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δέκα μελέτες και εκτιμώμενες αναλογίες θετικών αντιδράσεων, με βάση τους υπολογισμούς της μετα-ανάλυσης, συμπεριλαμβάνοντας πληθυσμό μέχρι 10 ετών.

## 2.3 Συζήτηση

Η συστηματική αυτή ανασκόπηση και μετα-ανάλυση αποτίμησε τα δεδομένα από 48 μελέτες, οι οποίες εξέτασαν τη συχνότητα θετικών αντιδράσεων σε ένα μεγάλο αριθμό αλλεργιογόνων σε παιδιατρικό πληθυσμό. Αποτιμήθηκε ένα σύνολο 172 αλλεργιογόνων. Για 143 από αυτά, το 95% ανώτατο όριο δεν μπορούσε να αποκλείσει την πιθανότητα ενός θετικού ποσοστού 1%. Παρόλα αυτά, μόνο 59 αλλεργιογόνα εξετάστηκαν σε τουλάχιστον 2 μελέτες και υπερέιχαν του 1%, και μόνο 21 είχαν ένα κατώτερο 95% διάστημα εμπιστοσύνης, το οποίο επιβεβαίωσε ότι το ποσοστό θετικότητας ξεπερνούσε το 1%. Ωστόσο, παρόλο που ορισμένα αλλεργιογόνα συμπεριλαμβάνονταν στις περισσότερες των μελετών, η πλειοψηφία των αλλεργιογόνων εξετάστηκε σε ένα περιορισμένο αριθμό ερευνών.

Οι περισσότερες μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη, κυρίως στη Βόρεια και στην Κεντρική, σε χώρες όπως η Γερμανία, η Αυστρία, η Δανία, η Σουηδία και η Πολωνία. Ενώ ένας σημαντικός αριθμός μελετών προερχόταν από τη Νότια Ευρώπη, συμπεριλαμβάνοντας την Πορτογαλία, την Ισπανία και την Πορτογαλία. Μια πιθανή εξήγηση, θα μπορούσε να αποτελέσει η κοινωνική πολιτική των ευρωπαϊκών χωρών και η ευαισθητοποίησή τους σε θέματα, όπως οι επαγγελματικές δερματοπάθειες και η ΑΔΕ, με αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται στην Ευρώπη, συχνότεροι έλεγχοι με patch tests και μελέτες του πληθυσμού, σε αντίθεση με τις Η.Π.Α.. Ωστόσο, από τα παρεχόμενα δεδομένα, δεν ήταν δυνατόν να εξαγάγουμε συμπεράσματα για το ποια αλλεργιογόνα είναι τα σπουδαιότερα στον παιδικό πληθυσμό κατά περιοχές ανά τον κόσμο. Θα ήταν επίσης ιδιαίτερα ενδιαφέρον, να εκτιμηθεί το κατά πόσο επηρεάζει η ΑΔΕ την ποιότητα ζωής του παιδικού πληθυσμού. Από τις εργασίες που εξετάσαμε δεν υπήρχαν δεδομένα, τα οποία να εστιάζουν στην ποιότητα ζωής, αλλά και στο οικονομικό κόστος.

Η πλειοψηφία των μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια, συμπεριέλαβαν την Ευρωπαϊκή στάνταρτ σειρά ή άλλες σειρές που διέφεραν από το ένα κέντρο στο άλλο. Αν και σε πολλές μελέτες συμπεριελήφθησαν παιδιά με ατοπία ή άλλες δερματοπάθειες, σε καμία από τις εξεταζόμενες μελέτες δε γίνεται αναφορά παιδιών με φωτοαλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής.

Παρατηρήθηκε επίσης, μια σαφής αύξηση των ποσοστών των θετικών αντιδράσεων των αλλεργιογόνων τα τελευταία 15 χρόνια, σε σύγκριση με αυτά των προηγούμενων χρόνων (πριν το 1995). Η αύξηση αυτή είναι μάλλον πραγματική και πιθανώς αντικατοπτρίζει την έκθεση των παιδιών σε ένα πιο πολύπλοκο περιβάλλον με ποικίλα αλλεργιογόνα που θα μπορούσαν να τα ευαισθητοποιήσουν.

Τα αποτελέσματά μας είναι σε συμφωνία με των Krob et al (182), οι οποίοι πραγματοποίησαν μια μετα-ανάλυση, συμπεριλαμβάνοντας μελέτες, οι οποίες χρησιμοποίησαν τη σειρά T.R.U.E.® Tests σε γενικό πληθυσμό από το 1966 ως τον Ιούνιο του 2000. Κατά τη μελέτη αυτή τα πέντε συχνότερα αλλεργιογόνα ήταν το νικέλιο, η θειομερσάλη, το κοβάλτιο, το μείγμα αρωμάτων και το βάλαμο του Περού. Στη δική μας μελέτη μόνο το βάλαμο του Περού δεν συμπεριλαμβανόταν μεταξύ των 20 αλλεργιογόνων με τα υψηλότερα θετικά ποσοστά (Πίνακας 2).

Δύο άλλες προηγούμενες ανασκοπήσεις εστίασαν σε παιδιατρικές μελέτες, αλλά σε σύγκριση με τη δική μας μετα-ανάλυση συμπεριέλαβαν πολύ λιγότερα στοιχεία. Σε μία ανασκόπηση 18 μελετών, τα πέντε πρώτα αλλεργιογόνα παγκοσμίως για τα παιδιά, βρέθηκαν να είναι το νικέλιο, το κοβάλτιο, τα αντιβιοτικά γενικότερα, τα αρώματα και τα ελαστικά (183).

Μία άλλη ανασκόπηση δημοσιευμένη το 2001 συμπεριέλαβε 23 μελέτες σε παιδιατρικό πληθυσμό, και τα συχνότερα αλλεργιογόνα που εντοπίστηκαν περιλαμβάνονταν στα επίσης συχνότερα αλλεργιογόνα της μετα-ανάλυσής μας, αλλά

γενικότερα τα θετικά ποσοστά έτειναν να είναι χαμηλότερα σε σχέση με τους δικούς μας υπολογισμούς (184).

Μία περιορισμένη σειρά 16 αλλεργιογόνων για τον παιδιατρικό πληθυσμό προτάθηκε από τους Vigan (185) και Brasch (67) οι οποίοι βασίστηκαν στα αποτελέσματα τεσσάρων μελετών (64,66,179,186) και συμπεριέλαβαν τα παρακάτω αλλεργιογόνα: διχρωμικό κάλιο, νεομυκίνη, μείγμα θειουραμών, παραφαινυλενοδιαμίνη (free base), χλωρίδιο του κοβαλτίου, φορμαλδεΐδη, κολοφώνιο, βάλαμο του Περού, αλκοόλες μαλλιών, μείγμα μερκαπτών, μείγμα παραβενών, PTBFR, μείγμα αρωμάτων, υπερθειικό νικέλιο, μεθυλοχλωροϊσοθειαζολινόνη και μερκαπτοβενζοθειαζόλη. Με βάση τα δεδομένα της μετα-ανάλυσης, δεν είναι δυνατό να αποκλείσουμε ότι τα εν λόγω αλλεργιογόνα, εκτός από το μείγμα παραβενών, το οποίο τελευταία έχει αποσυρθεί από καλλυντικά κ.λ.π., θα μπορούσαν να δώσουν μια θετική αντίδραση σε τουλάχιστον 1% του παιδιατρικού πληθυσμού. Το νικέλιο, το χλωρίδιο του κοβαλτίου και το μείγμα αρωμάτων ήταν τα μοναδικά αλλεργιογόνα από τα συνολικά 16 αλλεργιογόνα της περιορισμένης σειράς, τα οποία συγκριτικά συμπεριλαμβάνονταν μεταξύ των 16 πιο συχνών αλλεργιογόνων στη μελέτη μας. Ωστόσο μια παιδιατρική σειρά με ένα ευρύτερο πεδίο αλλεργιογόνων θα μπορούσε να είναι χρήσιμη εντοπίζοντας επιπλέον παιδιά με σπανιότερες ευαισθητοποιήσεις.

Η Ευρωπαϊκή σειρά και η T.R.U.E.® Test series συμπεριλαμβάνονται μεταξύ των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων σειρών αλλεργιογόνων. Κατά τα αποτελέσματα της μελέτης μας όλα τα αλλεργιογόνα τα οποία συμπεριλαμβάνονταν σε αυτές τις σειρές, θα μπορούσαν δυνητικά να δώσουν ένα ποσοστό θετικών αντιδράσεων τουλάχιστον 1% στον παιδιατρικό πληθυσμό, εκτός από την εποξεική ρητίνη, το μείγμα κινολινών, το μείγμα παραβενών, την πριμίνη, την κλιοκινόλη και τη

βενζοκαΐνη, γεγονός λογικό αν λάβει κανείς υπόψη την πιθανότητα έκθεσης των παιδιών σε αυτά τα αλλεργιογόνα. Επιπλέον, το μείγμα παραβενών δε χρησιμοποιείται συχνά ως συντηρητικό τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο υπήρχαν πολλά άλλα αλλεργιογόνα με ένα ποσοστό >1% τα οποία δεν υπήρχαν στις ανωτέρω σειρές και θα μπορούσαν να αποτελέσουν μέρος νέων προτάσεων σειρών αλλεργιογόνων. Μεταξύ αυτών, όπως προαναφέρθηκε, συμπεριλαμβάνονται το υπερθειικό αμμώνιο, ο χρυσός, η p-τολουενοδιαμίνη, το χλωρίδιο του παλλαδίου, μεταλλικός υδράργυρος, το χλωρίδιο του υδραργύρου και η ρητίνη τοσυλαμίδη φορμαλδεΰδης (Πίνακας 2).

### 2.3.1 Περιορισμοί

Στην παρούσα μετα-ανάλυση πραγματοποιήθηκε προσπάθεια ταυτοποίησης και συνδυασμού των στοιχείων όλων των μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά. Παρά τις προσπάθειές μας, δεν ήταν δυνατή η ανάσυρση κάποιων δεδομένων συγκεκριμένων μελετών. Είναι επίσης πιθανόν κάποιες μελέτες να παρέμειναν ολοκληρωτικά αδημοσίευτες, είτε γιατί οι ερευνητές αυτών δεν έφτασαν σε στατιστικά σημαντικά ευρήματα, με αποτέλεσμα να αποφύγουν να προχωρήσουν στη δημοσίευσή τους, είτε γιατί λόγω μη στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων, οι εκδότες τα απέρριψαν (publication bias). Επιπλέον, οι τιμές που βρέθηκαν για κάθε αλλεργιογόνο θα πρέπει να εκτιμηθούν προσεκτικά. Ιδανικά, μια παιδιατρική σειρά πρέπει να συμπεριλαμβάνει αλλεργιογόνα με την υψηλότερη αναλογία των θετικών patch tests στον παιδιατρικό πληθυσμό και να συνυπολογίζει την πιθανή υπάρχουσα ευαισθητοποίηση του πληθυσμού, κάτι το οποίο δεν ήταν δυνατό να εκτιμηθεί από τα παρεχόμενα δεδομένα.

Η πραγματοποίηση patch tests σε επιλεγμένο πληθυσμό μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την αναλογία θετικών αντιδράσεων στον πληθυσμό μιας μελέτης (σφάλμα

επιλεκτικής αναφοράς). Το πρόβλημα της επιλεκτικής αναφοράς μπορεί να είναι ιδιαίτερα σημαντικό, όσον αφορά την πραγματοποίηση των δερματικών δοκιμασιών σε πληθυσμούς με γνωστές δερματοπάθειες, σε ειδικούς επαγγελματικούς πληθυσμούς, όπως είναι οι κομμωτές, ή σε ασθενείς με σημαντική υποψία ΑΔΕ. Το σφάλμα επιλεκτικής αναφοράς μπορεί να οδηγήσει σε ένα υψηλότερο ποσοστό θετικών αντιδράσεων για συγκεκριμένα αλλεργιογόνα. Παρομοίως, η μεγάλη ετερογένεια που σημειώθηκε, πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός, ότι πολλές μελέτες συμπεριέλαβαν παιδιά, τα οποία δεν ανήκαν στο γενικό πληθυσμό, και μπορεί να είχαν κάποια νοσηρότητα (όπως ατοπία και άλλες δερματοπάθειες).

Επίσης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, η χρονική περίοδος στην οποία πραγματοποιήθηκαν οι δερματικές δοκιμασίες, αλλά και η εκπαίδευση του προσωπικού στην ανάγνωση των αποτελεσμάτων των patch tests. Τα ποσοστά των θετικών αντιδράσεων μπορούν να διαφέρουν ανάλογα με την έκθεση του εξεταζομένου πληθυσμού, και η έκθεση αυτή μπορεί δυνητικά να διαφέρει από τόπο σε τόπο, αλλά και με την πάροδο του χρόνου. Οι περισσότερες από τις μελέτες, τις οποίες αναλύσαμε, πραγματοποιήθηκαν σε ευρωπαϊκούς πληθυσμούς. Θα ήταν όμως ιδιαίτερα σημαντικό, να μπορούσαμε να εμπλουτίσουμε τα στοιχεία μας και σε άλλους πληθυσμούς, αλλά και σε άλλες ηπείρους.

Μία επίσης σημαντική παράμετρος είναι η ηλικιακή ομάδα των ασθενών. Έτσι σε εφήβους π.χ. περιμένουμε να βρούμε διαφορετικά αλλεργιογόνα (όπως αρώματα, μέταλλα κ.ά.), απ' ότι σε παιδιά σχολικής ή προσχολικής ηλικίας, ενώ έφηβοι μεγαλύτεροι των 16 ετών, μπορεί να εκτίθενται και σε επαγγελματικά αλλεργιογόνα, όπως PPD. Ιδανικά, οι ηλικιακές αυτές υποομάδες θα έπρεπε να μελετηθούν ξεχωριστά, όμως οι περισσότερες μελέτες που εξετάστηκαν δεν παρείχαν επαρκή δεδομένα, αλλά μάλλον σποραδικά και ασαφή. Για 4 αλλεργιογόνα

μπορέσαμε να ανασύρουμε επαρκή δεδομένα σε ηλικιακό πληθυσμό μέχρι 10 ετών. Τα αποτελέσματα αυτών ήταν παρόμοια με αυτά της συνολικής μελέτης, η οποία συμπεριλάμβανε όλες τις ηλικίες, χωρίς όμως να μπορούμε να γενικεύσουμε αυτήν την έκβαση για όλα τα αλλεργιογόνα.

Στο μέλλον, ένα αρχείο επίσημης καταγραφής θα ήταν απαραίτητο για την καταγραφή των πρωτοκόλλων όλων των μελετών που εξετάζουν αλλεργιογόνα σε παιδιατρικό πληθυσμό, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα απώλειας σημαντικών δεδομένων.

Η ποιότητα των αναφερομένων δεδομένων ήταν ο κύριος περιορισμός στη συστηματική μας ανασκόπηση. Η αναφορά των περιστατικών με έναν τυποποιημένο και στατιστικά κατάλληλο τρόπο θα επέτρεπε τη σωστή ερμηνεία των διαθέσιμων δεδομένων (187,188).

Πρακτικώς, έπρεπε να επικοινωνήσουμε με τους περισσότερους από τους συγγραφείς για την ανάσυρση σποραδικών ελλειπόντων δεδομένων. Η ανταπόκριση δεν ήταν η βέλτιστη, αλλά πιθανώς όχι ασυνήθης, δεδομένου ότι πολλές από τις μελέτες πραγματοποιήθηκαν πριν από μεγάλο χρονικό διάστημα.

Επιπλέον, υπήρχε ένας μειωμένος αριθμός μελετών που εξέτασαν τα περισσότερα αλλεργιογόνα και κάποιες από τις μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν ένα μικρό δείγμα πληθυσμού, γι' αυτό και αποκλείστηκαν από την ανάλυσή μας.

### **2.3.2 Συμπεράσματα**

Παρά τους περιορισμούς, για κάποια αλλεργιογόνα υπήρχε ένας σημαντικός αριθμός μελετών, οι οποίες συμπεριέλαβαν ένα μεγάλο αριθμό ασθενών και για τις μελέτες αυτές τα αποτελέσματα των αναλύσεων ήταν πιο ισχυρά.

Λαμβάνοντας υπόψη τις ανωτέρω παραδοχές, η μετα-ανάλυσή μας δεν μπορεί να προτείνει μια συγκεκριμένη στάνταρτ σειρά αλλεργιογόνων, αλλά προσφέρει μια

βάση στην αναζήτηση των αλλεργιογόνων που θα πρέπει να εξετάζονται αρχικά στον παιδιατρικό πληθυσμό (Πίνακας 2). Για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων απαιτείται η μελλοντική ολοκληρωμένη καταγραφή των αλλεργιογόνων με τη χρήση εμπειριστατωμένων πρωτοκόλλων που θα παρέχουν πλήρη στοιχεία.

Οι σημαντικές πληροφορίες από τη μετα-ανάλυσή μας μπορούν να αποτελέσουν ένα πολύτιμο εργαλείο στα χέρια του κλινικού ιατρού που σε συνδυασμό με το κλινικό ιστορικό και την κλινική εξέταση θα οδηγήσουν στον ολοκληρωμένο σχεδιασμό ελέγχου του παιδιατρικού ασθενούς με δερματικές δοκιμασίες (patch tests) ή άλλες δοκιμασίες.



## **Περίληψη**

**Αλλεργιογόνα υπεύθυνα για αλλεργική δερματίτιδα εξ επαφής σε παιδιά:**

**Μια συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση**

**Γνωστικό υπόβαθρο:** Πολλές μελέτες έχουν αποτιμήσει τη συχνότητα διαφόρων αλλεργιογόνων σε παιδιατρικούς πληθυσμούς. Κάποια ομοφωνία (consensus) λείπει ακόμη, όσον αφορά το ποια αλλεργιογόνα εμπλέκονται συχνότερα στην εμφάνιση αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής.

**Στόχος:** Η εκτίμηση των αναλογιών των θετικών αντιδράσεων σε αλλεργιογόνα, τα οποία εξετάστηκαν σε παιδιατρικό πληθυσμό, και η ταυτοποίηση αλλεργιογόνων με θετικές αντιδράσεις της τάξης τουλάχιστον του 1% των εξεταζομένων παιδιών.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε μια συστηματική ανασκόπηση μελετών στο PubMed (1966-2009), οι οποίες εξέταζαν αλλεργιογόνα σε πληθυσμούς τουλάχιστον 100 παιδιών. Τα ποσοστά των θετικών αντιδράσεων για το κάθε αλλεργιογόνο συνδυάστηκαν με εφαρμογή, τόσο μοντέλων σταθερών αποτελεσμάτων, όσο και μοντέλων τυχαίων αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών.

**Αποτελέσματα:** Συμπεριλάβαμε 48 μελέτες με διαθέσιμα δεδομένα για 172 αλλεργιογόνα. Κάθε μελέτη εξέτασε ένα μέσο όρο από 2 αλλεργιογόνα (ETE 1 ως 4).

Μεταξύ των 95 αλλεργιογόνων που εξετάστηκαν σε τουλάχιστον 2 μελέτες, 59 είχαν ποσοστά θετικών αντιδράσεων τουλάχιστον 1% βάσει των μοντέλων τυχαίων αποτελεσμάτων. Ενώ σε 21 εξ αυτών με βάση το ΔΕ 95% επιβεβαιώθηκε, ότι η αναλογία θετικών αντιδράσεων ήταν τουλάχιστον 1%. Μεταξύ των πέντε πιο συχνών αλλεργιογόνων, που εξετάστηκαν σε τουλάχιστον δύο μελέτες, ήταν το υπερθειικό νικέλιο, το υπερθειικό αμμώνιο, ο χρυσός, η θειομερσάλη και η p-τολουενοδιαμίνη.

Για τα περισσότερα αλλεργιογόνα, η αναλογία των θετικών αντιδράσεων ήταν

υψηλότερη σε μελέτες που δημοσιεύθηκαν μετά το 1995 σε σύγκριση με παλαιότερες μελέτες ( $p=0.001$ ).

**Συμπέρασμα:** Η μετα-ανάλυση αυτή προσφέρει μια αρχική καθοδήγηση στο ποια αλλεργιογόνα είναι πιο συχνά στον παιδιατρικό πληθυσμό και θα πρέπει να έχουν προτεραιότητα στην εισαγωγή σε στάνταρτ σειρές αλλεργιογόνων, σε συνδυασμό όμως πάντα, με το ιστορικό του ασθενούς.

## **Abstract**

### **Allergens responsible for allergic contact dermatitis among children:**

#### **A systematic review and meta-analysis**

**Background:** Multiple studies have evaluated diverse allergens in paediatric populations. Consensus is still lacking on which allergens are most commonly implicated in allergic contact dermatitis.

**Objectives:** To evaluate the proportion of positive reactions for allergens tested in children and to identify allergens with positive reactions in at least 1% of them.

**Methods:** Systematic review of studies in PubMed (1966-2009) investigating allergens in at least 100 enrolled children. Proportions of positive reactions for each allergen were combined with fixed and random effects models across studies.

**Results:** We included 48 studies with available data on 172 allergens. Each study tested a median of 2 allergens. Among the 95 allergens evaluated by at least two studies, 59 had estimates of positive reactions of at least 1% by random effects calculations and for 21 of them the 95% confidence interval ensured that the proportion of positive reactions was at least 1%. The top five allergens tested by at least two studies included nickel sulphate, ammonium persulphate, gold, thimerosal and p-toluene diamine. For most allergens, the proportion of positive reactions was higher in studies published after 1995 than earlier studies ( $p=0.001$ ).

**Conclusions:** The meta-analysis offers guidance on which allergens are most prevalent in the paediatric population and should have priority for inclusion in standardized allergen series, in accordance with the history of each patient.

## **Βιβλιογραφία**

1. Wilkinson D.S. Introduction, definition and classification. In: Menné T., Maibach H.I. (eds) Hand eczema. CRC Press, Boca Raton, 1994; 1-12.
2. Goh C.L. Allergic contact dermatitis. In: Guin J.D. (eds) Practical Contact Dermatitis. A Handbook for the practitioner, Mc Grow-Hill, New York, 1995; 19-29.
3. Rietschel RL, Fowler JF Jr. Fisher's Contact Dermatitis, 5th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 2001
4. Χατζής Ι. Δερματίτις. Στην υπό Χατζή Ι.: Βασική Δερματολογία-Αφροδισιολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσαζ, Αθήνα 1994; 83-126.
5. Van der Falk PJM., Maibach HI. The Irritant Contact Dermatitis Syndrome. CRC Press, Boca Raton, 1996.
6. Bygum A, Mortz CG, Andersen KE. Atopy patch tests in young adult patients with atopic dermatitis and controls: dose-response relationship, objective reading, reproducibility and clinical interpretation. Acta Derm Venereol. 2003;83:18-23.
7. Nedorost ST, Cooper KD. The role of patch testing for chemical and protein allergens in atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep. 2001;1:323-8.
8. Katsambas AD, Lotti TM. European Handbook of Dermatological Treatments, 2<sup>nd</sup> edition. Springer, 2004; 106-14.
9. Christophersen J. Skin disease in Denmark [thesis]. Danish institute for Clinical Epidemiology, Denmark, 1984.
10. Mendenhall RC, Ramsay DL, Girard RA et al. A study of the practice of dermatology in the United States. Initial findings. Arch Dermatol. 1978;114: 1456-62.

11. Coombs RRA, Gell PGH. Classification of allergic reactions for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell PGH, Coombs RRA., Lachman R. (eds). *Clinical Aspects of Immunology*. London, Blackwell Science, 1975; 761-781.
12. Keil JE, Shmunes E. The epidemiology of work-related skin disease in South Carolina. *Arch Dermatol*. 1983; 119: 650-4.
13. Johnson MLT, Burdick AE, Johnson KG et al. Prevalence, morbidity, and cost of dermatological disease. *J Invest Dermatol*. 1979; 73: 395-401.
14. Burnett CA, Lushniak BD, McCarthy W et al.. Occupational dermatitis causing days away from work in U.S. private industry, 1993. *Am J Ind Med*. 1998; 34: 568-73.
15. Scheper RJ, von Blomberg MA. Mechanisms of allergic contact dermatitis to chemicals. In: Vos J, Youres M, Smithe E, eds. *Allergic Hypersensitivities Induced by Chemicals. Recommendations for Prevention*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996.
16. Berard F, Marty JP, Nicolas JF. Allergen penetration through the skin. *Eur J Dermatol*. 2003; 13 :324-30.
17. McFadden JP, Basketter DA. Contact allergy, irritancy and 'danger'. *Contact Dermatitis*. 2000; 42: 123-7.
18. Smith HR, Basketter DA, McFadden JP. Irritant dermatitis, irritancy and its role in allergic contact dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27: 138-46.
19. Boukhman MP, Maibach HI. Thresholds in contact sensitization: immunologic mechanisms and experimental evidence in humans--an overview. *Food Chem Toxicol*. 2001; 39:1125-34.
20. Saint-Mezard P, Krasteva M, Chavagnac C et al.. Afferent and efferent phases of allergic contact dermatitis (ACD) can be induced after a single skin contact

- with haptens: evidence using a mouse model of primary ACD. *J Invest Dermatol.* 2003; 120 :641-7.
21. Matzinger P. An innate sense of danger. *Semin Immunol.* 1998 ;10:399-415.
  22. Spiekstra SW, Toebak MJ, Sampat-Sardjoepersad S et al.. Induction of cytokine (interleukin-1alpha and tumor necrosis factor-alpha) and chemokine (CCL20, CCL27, and CXCL8) alarm signals after allergen and irritant exposure. *Exp Dermatol.* 2005;14: 109-16.
  23. Saint-Mezard P, Rosieres A, Krasteva M et al.. Allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol.* 2004; 14: 284-95.
  24. Moed H, Boorsma DM, Tensen CP et al.. Increased CCL27-CCR10 expression in allergic contact dermatitis: implications for local skin memory. *J Pathol.* 2004; 204: 39-46.
  25. Τζουβέκας Π. Η δερματίτις εξ επαφής τσιμέντου εις τους οικοδόμους. Διατριβή επί διδακτορία. Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα 1984.
  26. de Groot AC. Labelling cosmetics with their ingredients. *BMJ.* 1990; 300: 1636-8.
  27. Eiermann HJ, Larsen W, Maibach HI et al.. Prospective study of cosmetic reactions: 1977-1980. North American Contact Dermatitis Group. *J Am Acad Dermatol.* 1982; 6: 909-17.
  28. Larsen WG. Perfume dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 1985;12: 1-9.
  29. Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE et al.; European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. Monitoring the European standard series in 10 centres 1996-2000. *Contact Dermatitis.* 2005; 53: 146-9.

30. Μπασιούκας Κ. Χ. Πίνακες φύλλων οδηγιών (Handouts). Στο υπό Μπασιούκα Κ. Χ. Εξωγενής Δερματίτις-Δερματίτις εξ επαφής, Εκδόσεις Κουκάς, 2007; 220-261.
31. Kwangstokstith C, Maibach HI. Effect of age and sex on the induction and elicitation of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1995; 33: 289-98.
32. Beck M.H., Wilkinson S.M. Contact Dermatitis Allergic. In: Burns D.A., Breathnach S.M., Cox N.H, Griffiths C.E.M. (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*, 7<sup>th</sup> edn. Blackwell Publishing, 2004; 1-108.
33. Menné T, Holm V. Genetic susceptibility in human allergic sensitization. *Semin Dermatol* 1986; 5: 301-6.
34. Walker FB, Smith PD, Maibach HI. Genetic factors in human allergic contact dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1967; 32: 453-62.
35. Ansar Ahmed S, Penhale WJ, Talat N. Sex Hormones, immune responses and autoimmune diseases. *Am J Pathol* 1985; 121: 531-51.
36. Fabris N. Hormones and ageing. In: Makinodan T, Yunis EJ, eds. *Immunology and Ageing*. New York: Plenum Press, 1977; 73–89
37. Marguerite MB. The thymus: clock for immunologic aging? *J Invest Dermatol*. 1979; 73: 29-38.
38. Deleo VA, Taylor SC, Belsito DV et al The effect of race and ethnicity on patch test results. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46 (2 Suppl): 107-12.
39. Kligman AM. The identification of contact allergens by human assay. II. Factors influencing the induction and measurement of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol*. 1966; 47: 375-92.
40. Høvdning G. Cement Eczema and Chromium Allergy. An Epidemiological Investigation [thesis]. University of Bergen, Norway, 1970.

41. Menné T, Holm NV. Nickel allergy in a female twin population. *Int J Dermatol.* 1983; 22: 22-8.
42. Lammintausta K, Kalimo K. Atopy and hand dermatitis in hospital wet work. *Contact Dermatitis.* 1981; 7: 301-8.
43. Murphy GM. Investigation of allergic skin disorders and the photodermatoses. In: Cerio R, Archer C.B. (eds). *Clinical Investigation of Skin Disorders.* Chapman and Hall, London, 1<sup>st</sup> Ed, 1998; 49-63.
44. Winstrom L, Eriksson I. Nickel allergy and ear-piercing in young men. Frosch PJ, Doooms-Goossens A, Lachapelle JM, Rycroft RJG, Scheper B (eds). *Current Topics in Contact Dermatitis.* Springer-Verlag, Berlin, 1989; 188-190.
45. Andersen K.E., Maibach H.I. Black and white human skin differences. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1: 276-282.
46. Robinson MK. Population differences in skin structure and physiology and the susceptibility to irritant and allergic contact dermatitis: implications for skin safety testing and risk assessment. *Contact Dermatitis.* 1999; 41: 65-79.
47. Shaffer MP, Belsito DV. Allergic contact dermatitis from glutaraldehyde in health-care workers. *Contact Dermatitis.* 2000 ;43:150-6.
48. Ventura MT, Dagnello M, Matino MG et al.. Contact dermatitis in students practicing sports: incidence of rubber sensitisation. *Br J Sports Med.* 2001; 35: 100-2.
49. Menné T, Bachmann E. Permanent disability from skin diseases. A study of 564 patients registered over a six year period. *Derm Beruf Umwelt.* 1979; 27: 37-42.



50. Rystedt I. Factors influencing the occurrence of hand eczema in adults with a history of atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis*. 1985; 12: 185-91.
51. Rystedt I. Atopic background in patients with occupational hand eczema. *Contact Dermatitis*. 1985; 12: 247-54.
52. Menné T, Christophersen J. Epidemiology of allergic contact sensitization. *Curr Probl Dermatol*. 1985; 14:1-30.
53. Hald M, Agner T, Blands J et al.. Allergens associated with severe symptoms of hand eczema and a poor prognosis. *Contact Dermatitis*. 2009; 61: 101-8.
54. Agner T, Andersen KE, Brandao FM et al.; EECDRG. Contact sensitisation in hand eczema patients-relation to subdiagnosis, severity and quality of life: a multi-centre study. *Contact Dermatitis*. 2009; 61: 291-6.
55. Walton S, Nayagam AT, Keczkcs K. Age and sex incidence of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1986; 15: 136-9.
56. Hawes GE, Struyk L, van den Elsen PJ. Differential usage of T cell receptor V gene segments in CD4+ and CD8+ subsets of T lymphocytes in monozygotic twins. *J Immunol*. 1993; 150: 2033-45.
57. Thestrup-Pedersen K. Contact allergy in monozygous twins. *Contact Dermatitis*. 1997; 36: 52-3.
58. Weston WL, Weston JA, Kinoshita J et al.. Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 1986; 78: 1070-4.
59. Barros MA, Baptista A, Correia TM et al.. Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren. *Contact Dermatitis*. 1991; 25:156-9.

60. Stables GI, Forsyth A, Lever RS. Patch testing in children. *Contact Dermatitis*. 1996; 34: 341-4.
61. Dotterud LK, Falk ES. Contact allergy in relation to hand eczema and atopic diseases in north Norwegian schoolchildren. *Acta Paediatr*. 1995; 84: 402-6.
62. Wantke F, Hemmer W, Jarisch R et al.. Patch test reactions in children, adults and the elderly. A comparative study in patients with suspected allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1996; 34: 316-9.
63. Veien NK, Hattel T, Justesen O et al.. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*. 1982; 8: 373-5.
64. Rademaker M, Forsyth A. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*. 1989; 20: 104-7.
65. Rudzki E, Rebandel P. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*. 1996; 34: 66-7.
66. Gonçalo S, Gonçalo M, Azenha A et al.. Allergic contact dermatitis in children. A multicenter study of the Portuguese Contact Dermatitis Group (GPEDC). *Contact Dermatitis*. 1992; 26: 112-5.
67. Brasch J, Geier J. Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis*. 1997; 37: 286-93.
68. Weston WL, Weston JA. Allergic contact dermatitis in children. *Am J Dis Child*. 1984; 138: 932-6.
69. Balato N, Lembo G, Patruno C et al.. Patch testing in children. *Contact Dermatitis*. 1989 ; 20: 305-7.

70. Sevila A, Romaguera C, Vilaplana J et al. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*. 1994; 30: 292-4.
71. Wilkowska A, Grubska-Suchanek E, Karwacka I et al. Contact allergy in children. *Cutis*. 1996; 58: 176-80.
72. Meneghini CL. Contact dermatitis in children. In: Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Benezra C (eds). *Textbook of contact dermatitis*. Berlin Heidelberg New York, Springer, 1995; 403-404
73. Pevny I, Brennenstuhl M, Razinskas G. Patch testing in children. (I) Collective test results; skin testability in children. *Contact Dermatitis*. 1984; 11: 201-6.
74. Marcussen PV. Primary irritant patch-test reactions in children. *Arch Dermatol*. 1963; 87: 378-82.
75. Uhr JW, Dancis J, Neumann CG. Delayed-type hypersensitivity in premature neonatal humans. *Nature*. 1960; 187: 1130-1.
76. Epstein WL. Contact-type delayed hypersensitivity in infants and children: induction of Rhus sensitivity. *Pediatrics*. 1961; 27: 51-53
77. Fisher AA. Allergic contact dermatitis in early infancy. *Cutis*. 1985; 35: 315-6.
78. Fisher AA. Perfume dermatitis in children sensitized to balsam of Peru in topical agents. *Cutis*. 1990 Jan;45(1):21-3.
79. Fisher AA. Allergic contact dermatitis in early infancy. *Cutis*. 1994; 54: 300-2.
80. Fisher AA. Patch testing in children including early infancy. *Cutis*. 1994; 54: 387-8.

81. Seidenari S, Manzini BM, Motolese A. Contact sensitization in infants: report of 3 cases. *Contact Dermatitis*. 1992; 27: 319-20.
82. Aihara M, Ikezawa Z. Neonatal allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1988; 18: 105.
83. Epstein E. Contact dermatitis in children. *Pediatr Clin North Am*. 1971; 18 :839-52.
84. Hjorth N. Contact dermatitis in children. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1981; 95: 36-9.
85. Ayala F, Balato N, Lembo G et al. A multicentre study of contact sensitization in children. Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali (GIRDCA). *Contact Dermatitis*. 1992; 26: 307-10.
86. Leyden JJ, Kligman AM. Contact dermatitis to neomycin sulfate. *JAMA*. 1979 ; 242: 1276-8.
87. Levy A, Hanau D, Foussereau J. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*. 1980; 6: 260-2.
88. Fisher AA. Cosmetic dermatitis in childhood. *Cutis*. 1995; 55: 15-6.
89. Pevny I, Brennenstuhl M, Razinskas G. Patch testing in children (II). Results and case reports. *Contact Dermatitis*. 1984; 11 :302-10.
90. Cohen PR, Cardullo AC, Ruszkowski AM et al. Allergic contact dermatitis to nickel in children with atopic dermatitis. *Ann Allergy*. 1990 ; 65: 73-9.
91. Pambor M, Winkler S, Bloch Y. Allergic contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*. 1991; 24: 72-4.
92. Sanz Ortega J, de la Cuadra Oyanguren J, Martorell Aragonés A et al. Prevalence of sensitivity to contact allergens among atopic and non atopic children without dermatitis. *An Esp Pediatr*. 1990; 33: 339-42.

93. Katsarou A, Koufou V, Armenaka M et al. Patch tests in children: a review of 14 years experience. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 70-1.
94. Ho VC, Johnston MM. Nickel dermatitis in infants. *Contact Dermatitis*. 1986; 15: 270-3.
95. Fisher AA. Nickel dermatitis in children. *Cutis*. 1991; 47: 19-21.
96. Dotterud LK, Falk ES. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis*. 1994; 31: 308-13.
97. Rystedt I. Contact sensitivity in adults with atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis*. 1985; 13: 1-8.
98. Guillet M.H., Guillet G. Enquête allergologique chez 251 malades atteints de dermatite atopique modérée ou sévère, *Ann. Dermatol Venereol*. 1996; 123: 157-164.
99. Lisi P, Simonetti S. Contact sensitivity in children and adults with atopic dermatitis--a chronological study. *Dermatologica*. 1985; 171: 1-7.
100. Oranje AP, Bruynzeel DP, Stenveld HJ et al. Immediate- and delayed-type contact hypersensitivity in children older than 5 years with atopic dermatitis: a pilot study comparing different tests. *Pediatr Dermatol*. 1994; 11: 209-15.
101. Lachapelle JM. The spectrum of diseases for which patch testing is recommended. Patients who should be investigated. In: Lachapelle JM, Maibach HI (eds). *Patch Testing and Prick Testing, A practical guide*. Berlin: Springer Verlag, 2003; 7-26.
102. Weismann K, Krakauer R, Wanscher B. Prevalence of skin diseases in old age. *Acta Derm Venereol*. 1980; 60: 352-3.

103. Larsson-Stymme B, Widström L. Ear piercing: a cause of nickel allergy in schoolgirls? *Contact Dermatitis*. 1985; 13: 289-93.
104. Menne T. The prevalence of nickel allergy among women. An epidemiological study in hospitalized female patients. *Derm Beruf Umwelt*. 1978; 26: 123-5.
105. Young E, Houwing RH. Patch test results with standard allergens over a decade. *Contact Dermatitis*. 1987; 17: 104-7.
106. Goossens A, Neyens K, Vigan M. Contact allergy in children. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin JP (eds). *Textbook of Contact Dermatitis*, 3<sup>rd</sup> edn. Berlin: Springer, 2001; 581-603.
107. Heine G, Schnuch A, Uter W et al. Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 111-7.
108. Fernández Vozmediano JM, Armario Hita JC. Allergic contact dermatitis in children. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005; 19: 42-6.
109. Tennstedt D, Lachapelle JM. Eczema de contact allergique chez l'enfant. *Bull Actual Ther* 198 ; 32:3223-8.
110. Pambor M, Krüger G, Winkler S. Results of patch testing in children. *Contact Dermatitis* 1992; 27:326-8.
111. Björkstén B. The environment and sensitisation to allergens in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997; 8: 32-9.
112. Krasteva M, Nicolas JF. Eczéma de contact. Perspectives thérapeutiques. *Objectif Peau*. 1996; 4: 442-4.

113. Adams, RM (ed). Occupational Skin Diseases, 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999.
114. Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE et al (eds). Handbook of occupational dermatology. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag 2000.
115. Belsito DV. The diagnostic evaluation, treatment, and prevention of allergic contact dermatitis in the new millennium. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 105: 409-20.
116. Storrs FJ. All the things I knew were true about contact dermatitis that aren't. *Cutis.* 1993; 52: 301-6.
117. Thyssen JP, Jakobsen SS, Engkilde K, Johansen JD, Søballe K, Menné T. The association between metal allergy, total hip arthroplasty, and revision. *Acta Orthop.* 2009 Dec;80(6):646-52.
118. Audicana MT, Muñoz D, del Pozo MD et al. Allergic contact dermatitis from mercury antiseptics and derivatives: study protocol of tolerance to intramuscular injections of thimerosal. *Am J Contact Dermat.* 2002; 13 :3-9.
119. Μπασσιούκας Κ. Χ. Προδιαθεσικοί παράγοντες-Κλινική εικόνα της ΑΔΕ. Στο υπό Μπασσιούκα Κ. Χ. Εξωγενής Δερματίτις-Δερματίτις εξ επαφής, Εκδόσεις Κανκάς, 2007; 119-133.
120. Kieffer M. Nickel sensitivity: relationship between history and patch test reaction. *Contact Dermatitis.* 1979; 5: 398-401.
121. Μπασσιούκας Κ. Χ. Δερματικές δοκιμασίες. Στο υπό Μπασσιούκα Κ. Χ. Εξωγενής Δερματίτις-Δερματίτις εξ επαφής, Εκδόσεις Κανκάς, 2007; 164-202.
122. de Groot AC. Patch Testing: Test Concentrations and Vehicles for 3700 Allergens, 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 1994.

123. Suneja T, Belsito DV. Thimerosal in the detection of clinically relevant allergic contact reactions. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: 23-7.
124. Koehler AM, Maibach HI. Skin hyporeactivity in relation to patch testing. *Contact Dermatitis.* 2000; 42: 1-4.
125. Marks JG, Belsito DV, DeLeo VA et al. North American Contact Dermatitis Group patch test results for the detection of delayed-type hypersensitivity to topical allergens. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 38: 911-8.
126. Larsen W, Nakayama H, Fischer T et al. A study of new fragrance mixtures. *Am J Contact Dermat.* 1998; 9: 202-6.
127. Μπασσιούκας Κ. Χ. Φωτοαλλεργική δερματίτις εξ επαφής. Στο υπό Μπασσιούκα Κ.Χ. Εξωγενής Δερματίτις-Δερματίτις εξ επαφής, Εκδόσεις Κανκάς, 2007; 337-53.
128. Shah M, Lewis FM, Gawkrödger DJ. Patch testing in children and adolescents: five years' experience and follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 964-8.
129. Fisher AA. Allergic contact dermatitis and patch testing in childhood. *Cutis.* 1994; 54: 230-2.
130. Weston WL. Contact dermatitis in children. *Curr Opin Pediatr.* 1997; 9: 372-6.
131. Mallory SB. The pediatric patient. In: Gum JD (ed). *Practical contact dermatitis.* New York: McGraw-Hill, 1995; 603-6.
132. Wilkinson DS, Fregert S, Magnusson B et al. Terminology of contact dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1970; 50: 287-92.
133. Duarte I, Lazzarini R, Kobata CM. Contact dermatitis in adolescents. *Am J Contact Dermat.* 2003; 14: 200-2.



134. Rietschel RL, Rosenthal. North American Contact Dermatitis Group. Standard patch test screening series used diagnostically in young and elderly patients. *Am J Contact Dermat.* 1990; 1: 53-5.
135. Verma KK, Manchanda Y, Pasricha JS. Azathioprine as a corticosteroid sparing agent for the treatment of dermatitis caused by the weed Parthenium. *Acta Derm Venereol.* 2000; 80: 31-2.
136. Granlund H, Erkkö P, Reitamo S. Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol.* 1998; 78: 40-3.
137. Petersen CS, Menné T. Cyclosporin A responsive chronic severe vesicular hand eczema. *Acta Derm Venereol.* 1992; 72: 436-7.
138. Pickenäcker A, Luger TA, Schwarz T. Dyshidrotic eczema treated with mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol.* 1998; 134: 378-9.
139. Liu V, Mackool BT. Mycophenolate in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14: 203-11.
140. Nasr IS. Topical tacrolimus in dermatology. *Clin Exp Dermatol.* 2000; 25: 250-4.
141. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17: 493-503.
142. van Hoogstraten IM, Boden D, von Blomberg ME, Kraal G, Scheper RJ. Persistent immune tolerance to nickel and chromium by oral administration prior to cutaneous sensitization. *J Invest Dermatol.* 1992 Nov;99(5):608-16.
143. European Parliament and Council Directive 93/35/EEC. Official Journal of the European Communities: 23-06-1993. no. L151/32-37 (cosmetics).
144. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med.* 2005; 2:e124.

145. Sertoli A, Francalanci S, Acciai MC et al. Epidemiological survey of contact dermatitis in Italy (1984-1993) by GIRDCA (Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali). *Am J Contact Dermat.* 1999; 10: 18-30.
146. Pettiti D. *Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis* 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1999.
147. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986; 7: 177-88.
148. Lau J, Ioannidis JP, Schmid CH. Quantitative synthesis in systematic reviews. *Ann Intern Med.* 1997 1; 127: 820-6.
149. Ioannidis JP, Patsopoulos NA, Evangelou E. Uncertainty in heterogeneity estimates in meta-analyses. *BMJ.* 2007; 335: 914-6.
150. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT et al. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004; 291: 2457-65.
151. Chan AW, Altman DG. Identifying outcome reporting bias in randomised trials on PubMed: review of publications and survey of authors. *BMJ.* 2005; 330: 753.
152. Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC et al. An empirical evaluation of multifarious outcomes in pharmacogenetics: beta-2 adrenoceptor gene polymorphisms in asthma treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16: 705-11.
153. Ιωαννίδης Ι.Π.Α. Στατιστική Ι-Απλές συγκρίσεις. Στο υπό Ιωαννίδη Ι.Π.Α. *Αρχές Αποδεικτικής Ιατρικής: Επιδημιολογία-Δημόσια Υγείνη και Μέθοδοι Έρευνας*, Εκδόσεις Λίτσας, 2000; 123-34.

154. Kanerva L, Kerosuo H, Kullaa A et al. Allergic patch test reactions to palladium chloride in schoolchildren. *Contact Dermatitis*. 1996 ; 34: 39-42.
155. Conti A, Motolese A, Manzini BM et al. Contact sensitization to preservatives in children. *Contact Dermatitis*. 1997; 37: 35-6.
156. Romaguera C, Vilaplana J. Contact dermatitis in children: 6 years experience (1992-1997). *Contact Dermatitis*. 1998; 39: 277-80.
157. Manzini BM, Ferdani G, Simonetti V et al. Contact sensitization in children. *Pediatr Dermatol*. 1998; 15: 12-7.
158. Giordano-Labadie F, Rancé F, Pellegrin F et al. Frequency of contact allergy in children with atopic dermatitis: results of a prospective study of 137 cases. *Contact Dermatitis*. 1999; 40: 192-5.
159. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C et al. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol*. 200; 144: 523-32.
160. Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O et al. Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 636-42.
161. Buckley DA, Rycroft RJ, White IR et al. The frequency of fragrance allergy in patch-tested patients increases with their age. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 986-9.
162. Giusti F, Massone F, Bertoni L et al. Contact sensitization to disperse dyes in children. *Pediatr Dermatol*. 2003; 20: 393-7.

163. Wöhrl S, Hemmer W, Focke M et al. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol.* 2003; 20: 119-23.
164. Giusti F, Miglietta R, Pepe P et al. Sensitization to propolis in 1255 children undergoing patch testing. *Contact Dermatitis.* 2004; 51: 255-8.
165. Lewis VJ, Statham BN, Chowdhury MM. Allergic contact dermatitis in 191 consecutively patch tested children. *Contact Dermatitis.* 2004; 51: 155-6.
166. Jøhnke H, Norberg LA, Vach W et al. Reactivity to patch tests with nickel sulfate and fragrance mix in infants. *Contact Dermatitis.* 2004; 51: 141-7.
167. Seidenari S, Giusti F, Pepe P et al. Contact sensitization in 1094 children undergoing patch testing over a 7-year period. *Pediatr Dermatol.* 2005; 22: 1-5.
168. Goon AT, Goh CL. Patch testing of Singapore children and adolescents: our experience over 18 years. *Pediatr Dermatol.* 2006; 23: 117-20.
169. Clayton TH, Wilkinson SM, Rawcliffe C et al. Allergic contact dermatitis in children: should pattern of dermatitis determine referral? A retrospective study of 500 children tested between 1995 and 2004 in one U.K. centre. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 114-7.
170. Beattie PE, Green C, Lowe G et al. Which children should we patch test? *Clin Exp Dermatol.* 2007; 32: 6-11.
171. Hogeling M, Pratt M. Allergic contact dermatitis in children: the Ottawa hospital patch-testing clinic experience, 1996 to 2006. *Dermatitis.* 2008; 19: 86-9.
172. Onder M, Adisen E. Patch test results in a Turkish paediatric population. *Contact Dermatitis.* 2008; 58: 63-5.

173. Ertam I, Turkmen M, Alper S. Patch-test results of an academic department in Izmir, Turkey. *Dermatitis*. 2008; 19: 213-5.
174. Zug KA, McGinley-Smith D, Warshaw EM et al. Contact allergy in children referred for patch testing: North American Contact Dermatitis Group data, 2001-2004. *Arch Dermatol*. 2008; 144: 1329-36.
175. Hammonds LM, Hall VC, Yiannias JA. Allergic contact dermatitis in 136 children patch tested between 2000 and 2006. *Int J Dermatol*. 2009; 48: 271-4.
176. Czarnobilska E, Obtulowicz K, Dyga W et al. Contact hypersensitivity and allergic contact dermatitis among school children and teenagers with eczema. *Contact Dermatitis*. 2009; 60: 264-9.
177. Roul S, Ducombs G, Taieb A. Usefulness of the European standard series for patch testing in children. A 3-year single-centre study of 337 patients. *Contact Dermatitis*. 1999; 40: 232-5.
178. Camarasa JM, Aspiolea F, Alomar A. Patch tests to metals in childhood. *Contact Dermatitis*. 1983; 9: 157-8.
179. Romaguera C, Alomar A, Camarasa JM et al. Contact dermatitis in children. *Contact Dermatitis*. 1985; 12: 283-4.
180. Rudzki E, Grzywa Z, Rebandel P. Patch testing in children. *Contact Dermatitis*. 1987; 17: 117-8.
181. Fregert S, Moller H. Contact allergy to balsam of Peru in children. *Br J Dermatol*. 1963; 75: 218-20.
182. Krob HA, Fleischer AB Jr, D'Agostino R Jr et al. Prevalence and relevance of contact dermatitis allergens: a meta-analysis of 15 years of published T.R.U.E. test data. *J Am Acad Dermatol*. 2004; 51: 349-53.

183. Matiz C, Hsu JW, Paz Castanedo-Tardan M et al. Allergic contact dermatitis in children: a review of international studies. *G Ital Dermatol Venereol.* 2009; 144: 541-56.
184. Spiewak R. Allergische Kontaktdermatitis im Kindesalter. Eine Übersicht und Meta-Analyse. *Allergologie* 2002; 25: 374-81.
185. Vigan M, Sauvage C, Adessi B et al. Pourquoi et comment réaliser une batterie standard chez les enfants? *Nouv Dermatol* 1994; 13: 12-15.
186. Trevisan G, Kokelj F. Allergic contact dermatitis due to shoes in children: a 5-year follow-up. *Contact Dermatitis.* 1992; 26: 45.
187. White A. Conducting and reporting case series and audits--author guidelines for acupuncture in medicine. *Acupunct Med.* 2005; 23: 181-7.
188. Jabs DA. Improving the reporting of clinical case series. *Am J Ophthalmol.* 2005; 139: 900-5.